

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMANIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FĂRMACIE

R

1989-06-10

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil :	prof. D. GIL CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjuncț :	prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție :	conf. VASILICA ANTONESCU
	prof. ȘT. TAMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIQ-
CANELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRAU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof.
L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof.
I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm.
N. OPRESCU, prof. D. OȚLEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), farm.
NICULINA POPA, conf. N. TUCHEL, farm. R. VASILIEV.

1

IANUARIE — MARTIE 1989

CONTENTS

	<u>Page</u>
Original studies, Experimental research	
Gh. Morait, V. Turculeț, Crina Popa, Laurenția Petroniu — <i>Contributions to the measuring of phenylbutazone in the Fehinizone tablets</i> . . .	1
Lucia Murgu, D. Dobrescu, V. Stoicescu, St. Cilianu, Raluca Bozga — <i>An experimental pharmacological study of some new structures, derivatives of oxy-bis-benzene and phenoxy-acetyc. The analgesic, antipyretic and antiphlogistic effect</i> . . .	9
V. Bota, Alexandrina Oșan, I. Máthé, Gh. Simu, Iulia Kovács — <i>The results obtained in the treatment of anaemia caused by lead</i> . . .	15
Ecaterina Andronescu, E. Bordaș, Alexandrina Sincrăian, P. Petcu — <i>The antiphlogistic effect of „Regopar”</i> . . .	25
E. Bordaș, P. Petcu, Ecaterina Andronescu, A. Zeic — <i>The effect of „Tonobil” associated to „Regopar” in the experimental cirrhosis</i> . . .	29
E. Bordaș, P. Petcu, Ecaterina Andronescu, A. Zeic — <i>Preliminary data regarding the effort of „Tonobil” in the cirrhogenic aggressive chronic hepatitis at white rats</i> . . .	33
Maria Negoiu, Ioana Saramet, S. Neagoe, D. Negoiu — <i>Complex combinations of some divalent methods with substituted thio-benzamides N</i> . . .	39
Irina Predescu, St. Moisescu, Marinela Cenuse — <i>Adaptation of a color reaction to the quantitative measuring of tosilate of buphormyne</i> . . .	45
Petra Ban, Paraschiva Bârză, Teodora Stanciu, Voichița Rancu, Valerica Bălea, Izabela Botea, Violeta Avram, Elena Mihale, Georgeta Ciucă — <i>Contributions to the study of the dissolving in vitro of rifampicin in semisolid pharmaceutical states. Note I. Dissolving in ointments</i> . . .	53
Petra Ban, Paraschiva Bârză, Teodora Stanciu, Elena Pană, Adriana Rusu — <i>Contributions to the study of the dissolving in vitro of Rifampicin in semisolid pharmaceutical states. Note II. Dissolving in suppositories</i> . . .	61

Reports

Surveys

Redacția : București, str. Progresului nr. 8-10, Sectorul I — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXXVII

IANUARIE 1 MARTIE

1989

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Contribuții la determinarea fenilbutazonei din produsul Fehinizon drajeuri

Gh. Morait, V. Turculeț, Crina Popa, Laurenția Petroniu

Facultatea de Stomatologie și Farmacie,
Laboratorul de Chimie analitică, București

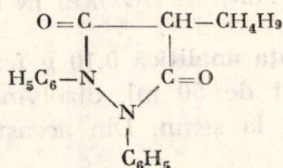
REZUMAT

S-a studiat absorbanta fenilbutazonei din diferiți solvenți; în etanol anhidru absorbanta (la 272,3 nm) este constantă. S-au efectuat determinări de absorbanta în acest solvent, funcție de lungimea de undă, timp, concentrație și s-a calculat absorbivitatea. Metoda a fost aplicată la dozarea fenilbutazonei din Fehinizon drajeuri.

S-a studiat spectrofotometric reacția fenilbutazonei cu clorura de fier. (III), în prezența α , α' , dipiridilului, în mediu de etanol anhidru, stabilindu-se condițiile de folosire în determinări cantitative. Metoda a fost aplicată la determinarea fenilbutazonei din Fehinizon drajeuri, citirile fiind făcute la 533,3 nm, după prealabila separare a clorhidratului de clorpiramină.

Fenilbutazonă
Dozarea medicamentului

Fenilbutazona, 3,5-dioxi-1,2-difenil-4-butilpirazolidina :



substanță medicamentoasă cu acțiune analgezică, antiinflamatoare, anti-piretică, uricozurică este utilizată în afecțiuni reumatismale (reumatism poliarticular acut, poliartrită cronică evolutivă, spondilartrită anchilozantă, spondiloze și spondilartroze, fibrozite, mialgii, nevrite, periartrite). Ea intră și în compoziția a numeroase medicamente, printre care și Fehinizon drajeuri.

În vederea stabilirii de metode de analiză cât mai ușor aplicabile pentru determinarea acestei substanțe din formele farmaceutice și specialități farmaceutice, am întreprins un studiu fizico-chimic complex, pornind de la datele din literatura de specialitate. Pentru determinarea cantitativă a acestei substanțe literatura de specialitate prevede atât metode chimice (1—9), cât și fizico-chimice (10—24).

În cercetările noastre ne-am oprit la metodele spectrofotometrice, avînd în vedere o serie de conveniente ce ar putea face posibilă utilizarea și de la determinarea din forme farmaceutice. În acest sens, s-au determinat spectrul I.R. al fenilbutazonei, spectrul U.V. și spectrele în vizibil al unor produși de reacție.

Spectrul U.V. s-a determinat la un spectrofotometru Spekord U.V.-VIS. Carl Zeiss Jena, cu înregistrare automată.

Fenilbutazona, avînd o funcție reducătoare, reduce ionul Fe^{3+} și Fe^{2+} , acesta formînd cu α , α' dipiridilul, un complex colorat în roșu. Reacția este cantitativă, complexul fiind stabil. Această reacție am folosit-o la instituirea unei metode care să poată fi aplicată și la dozarea fenilbutazonei din formele farmaceutice. În acest sens, s-a studiat spectral reacția fenilbutazonei cu Fe^{3+} , în prezența dipiridilului.

DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ ÎN U.V.

Fenilbutazona în soluție de etanol anhidru prezintă un maxim de absorbție la 272 nm (fig. 1), absorbanta fiind constantă. Această bandă de absorbție largă am atribuit-o cromoforilor $> \text{CO}$ din moleculă, care prezintă $n \rightarrow \pi^*$, suprapusă cu banda B (benzoidică) caracteristică nucleelor aromatice și heterociclicului. Determinînd spectrele U.V. și în alți solvenți, se constată că absorbanta variază în timp, aproape continuu, ceea ce face ca utilizarea acestor solvenți să nu fie recomandabilă.

În cercetările noastre am căutat să realizăm o separare cantitativă a celor două componente, clorpiramina și fenilbutazona din produsul Fehinizon. Pentru aceasta am avut în vedere proprietățile specifice celor două componente: clorpiramina se extrage prin dizolvare în soluții apoase acidulate cu acid clorhidric, după care se separă fenilbutazona prin extracție cu etanol anhidru, asupra soluțiilor alcoolice efectuîndu-se determinările în U.V.

CURBA ETALON A FENILBUTAZONEI ÎN ETANOL ANHIDRU

Se cîntăresc la balanța analitică 0,10 g fenilbutazonă, se aduc cantitativ într-un balon cotat de 50 ml, dizolvîndu-se în etanol anhidru, după care se completează la semn. Din această soluție se măsoară cu

pipeta 1 ml, care se diluează într-un balon cotat de 50 ml cu etanol anhidru. Această soluție a servit la trasarea curbei etalon, luându-se 10 probe (0,5—5 ml) care s-au diluat la 10 ml cu etanol anhidru. Citirile s-au făcut la 272 nm comparativ cu etanolul anhidru.

Fig. 1. — Spectrul U.V. al fenilbutazonei

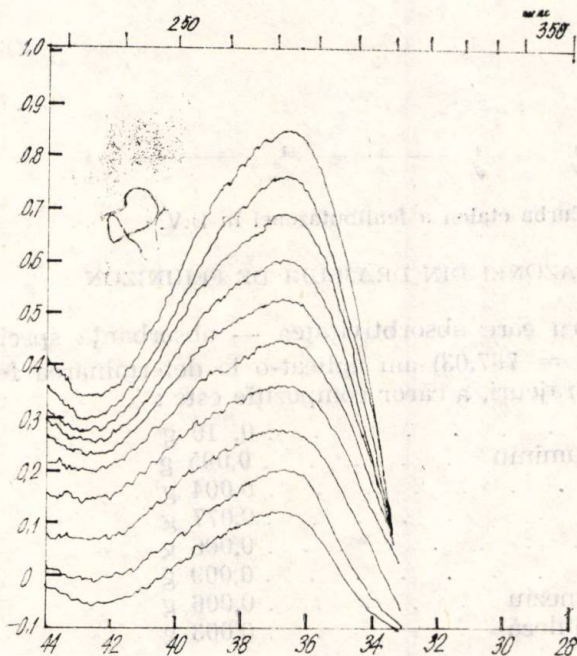
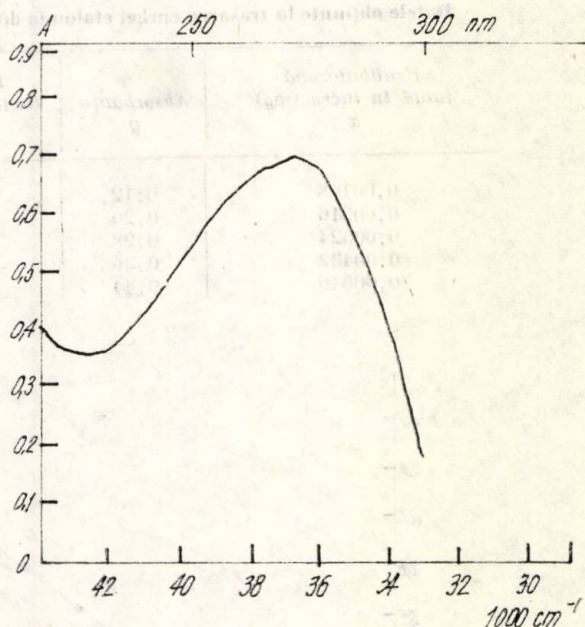


Fig. 2. — Absorbantele funcție de concentrație

În fig. 2. se prezintă variația absorbantei funcție de concentrație, valorile citite (tabelul I) servind la trasarea curbei etalon (fig. 3). Se constată că legea Lambert-Bouguer-Beer se verifică în limitele de concentrație 1—10 $\mu\text{g/ml}$.

Tabelul I

Datele obținute la trasarea curbei etalon la dozarea fenilbutazonei în U.V.

Fenilbutazonă luată în lucru (mg) x	Absorbanța y	Fenilbutazonă luată în lucru (mg) x	Absorbanța y
0,00108	0,12	0,00648	0,52
0,00216	0,20	0,00756	0,60
0,00324	0,28	0,00864	0,68
0,00432	0,36	0,00972	0,76
0,00540	0,44	0,01080	0,84

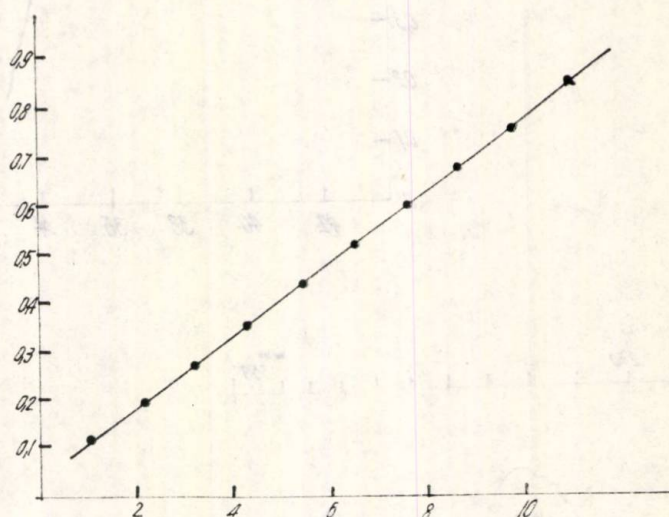


Fig. 3. — Curba etalon a fenilbutazonei în U.V.

DOZAREA FENILBUTAZONEI DIN DRAJEURI DE FEHINIZON

Metoda stabilită (pentru care absorbivitatea — absorbanta specifică — calculată este : $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 787,03$) am aplicat-o la determinarea fenilbutazonei din Fehinizon drajeuri, a căror compoziție este :

Fenilbutazonă	0, 10 g
Hidroxid de aluminiu	0,095 g
Clorpiramină	0,004 g
Amidon	0,077 g
Gelatină	0,006 g
Talc	0,009 g
Stearat de magneziu	0,006 g
Carboximetilceluloză	0,003 g

Excipienți : zahăr, talc, gumă arabică, polivinilpirolidonă, ceară flavă, etanol.

Tehnica metodei : Se stabilește greutatea medie a drajeurilor (20 drajeuri), după care se pulverizează. Din această pulbere se iau probe de 0,5 g, cântărite la balanța analitică (corespunzătoare la 0,10 g fenilbutazonă), se aduc cantitativ într-un flacon Erlenmeyer cu dop rodat, se adaugă 50 ml apă distilată și 5 ml acid clorhidric 10%. Se agită bine, după care se filtrează printr-un filtru cantitativ, se spală cu apă distilată pînă ce apele de spălare nu mai dau reacția clorpiraminei. Filtratul cu apele de spălare servesc la determinarea clorpiraminei.

Reziduul care conține și fenilbutazona insolubilă în soluție de acid clorhidric se usucă în exicator, apoi se extrage cu etanol anhidru. Se centrifughează. Operația se repetă pînă ce lichidul nu mai dă reacția fenilbutazonei. Lichidele obținute după centrifugare cu apele de spălare se aduc într-un balon cotat de 50 ml și se completează la semn cu etanol anhidru. Apoi se procedează ca la proba etalon, determinîndu-se absorbanta la 272 nm.

Calculul se face utilizînd formula (sau curba etalon) :

$$\text{mg fenilbutazonă/drajeu} = \frac{A_p \cdot G \cdot V \cdot M}{A \cdot G_p}$$

în care : A_p = absorbanta soluției probă, A = absorbanta soluției etalon, G_p = cantitatea luată în lucru din pulbere (g), G = cantitatea luată în lucru din substanța etalon (g), V = volumul diluției, M = media celor 20 drajeuri.

Rezultatele obținute sînt înscrise în tabelul II.

Tabelul II

Rezultatele obținute la dozarea fenilbutazonei în U.V.

Fenilbutazonă luată în lucru (mg)	Fenilbutazonă găsită la dozare		Eroare față de M
	mg	%	
0,001096	0,001085	99,49	-0,26
0,001136	0,001128	99,29	-0,46
0,002187	0,002179	99,63	-0,12
0,003345	0,003338	99,79	+0,04
0,004418	0,004415	99,93	+0,18
0,005568	0,005559	99,83	+0,08
0,006723	0,006719	99,94	+0,19
0,007817	0,007806	99,84	+0,09
0,008955	0,008950	99,94	+0,019
0,010780	0,010750	99,72	-0,03

DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ ÎN VIZIBIL

Pentru dozarea fenilbutazonei s-a folosit și reacția cu ionul Fe^{3+} în prezența α , α' dipiridilului, cînd se formează complexul roșu de $[\text{Fe}(\alpha, \alpha'\text{-dipiridil})_3]^{2+}$ a cărui intensitate este funcție de concentrația fenilbutazonei din probă. Pentru aceasta s-a studiat spectrofotometric reacția, determinîndu-se absorbanta funcție de lungimea de undă, timp, pH, concentrație.

Reactivi :

- Fenilbutazonă, substanță etalon
- Etanol anhidru
- Soluție de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0,25% în etanol anhidru.
- Soluție α, α' -dipiridil 0,50% în etanol anhidru.

Tehnica de lucru : se cântăresc la balanța analitică 0,25 g fenilbutazonă, se aduc cantitativ într-un balon cotat de 100 ml. Din această soluție se măsoară probe de 0,1—1 ml, se tratează fiecare cu 2 ml soluție clorură de fier (III) și 2 ml soluție α, α' -dipiridil, se lasă în repaus o jumătate de oră, cînd apare o colorație roșie stabilă, după care se completează la 25 ml cu etanol anhidru. Complexul roșu prezintă două maxime de absorbție la 508 -i 533,3 nm. Colorația este stabilă mai mult de 2 ore (fig. 4).

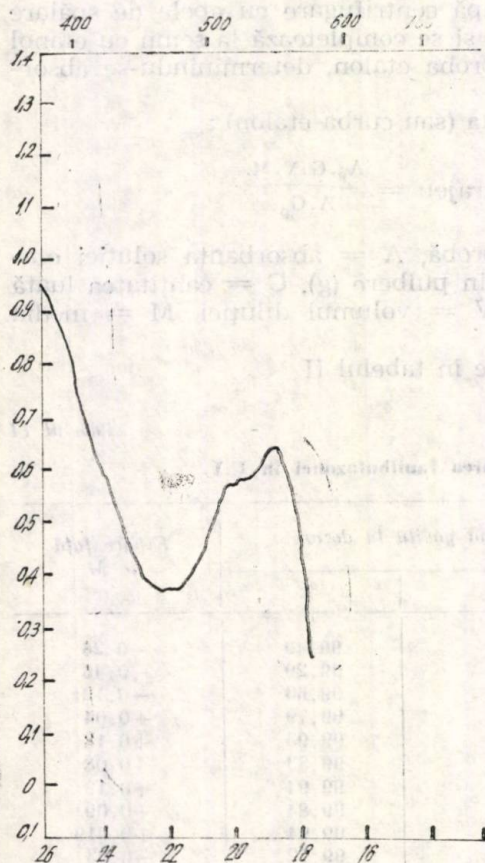


Fig. 4. — Curba de absorbție funcție de λ

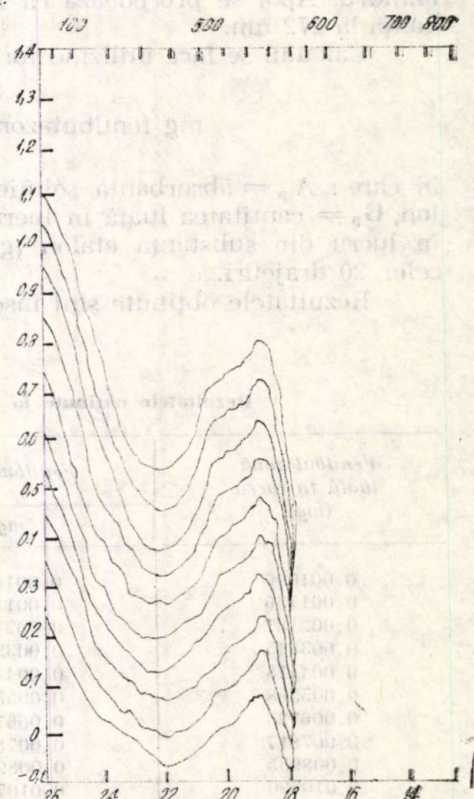


Fig. 5. — Curba de absorbție funcție de concentrație

S-a determinat și absorbanta funcție de concentrație, valorile obținute fiind înscrise în tabelul III, care au servit și la trasarea curbei etalon (fig. 5). Legea Lambert-Bouguer-Beer este verificată pentru concentrații cuprinse între 10—100 $\mu\text{g/ml}$.

Folosind valorile înscrise pe dreapta s-a calculat absorbanta specifică :

$$a_{1\text{cm}}^{1\%} = 80$$

Această metodă am aplicat-o la determinarea fenilbutazonei din Fehinizon drajeuri. După separarea clorpiraminei, folosind tehnica descrisă la determinarea spectrofotometrică în U.V. se extrage fenilbuta-

Tabelul III

Datele obținute la trasarea curbei etalon la dozarea fenilbutazonei în vizibil

Fenilbutazonă luată în lucru (mg) <i>x</i>	Absorbanța <i>y</i>	Fenilbutazonă luată în lucru (mg) <i>x</i>	Absorbanța <i>y</i>
0,010	0,08	0,060	0,48
0,020	0,16	0,070	0,56
0,030	0,24	0,080	0,64
0,040	0,32	0,090	0,72
0,050	0,40	0,100	0,80

zona cu etanol anhidru, se centrifughează. Lichidele centrifugate cu apele de spălare se aduc într-un balon cotat de 100 ml, completându-se la semn cu etanol anhidru. Din această soluție se iau probe de 0,5—5 ml,

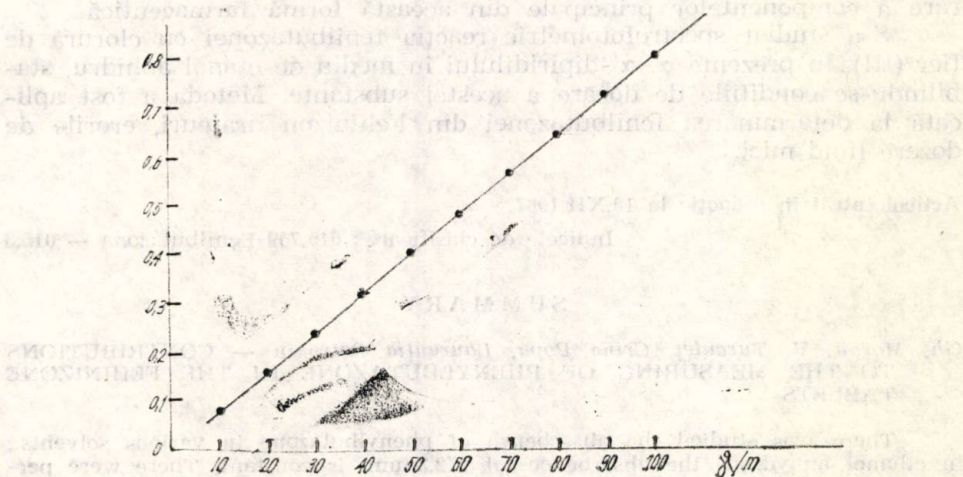


Fig. 6. — Curba etalon

se procedează la obținerea complexului roșu, după tehnica descrisă și se citește absorbanta în comparație cu etanol anhidru (fig. 6).

Calculul se face fie folosind absorbanta specifică, fie curba etalon. În tabelul IV se prezintă o parte din rezultatele obținute.

Rezultatele obținute la dozarea fenilbutazonei în vizibil

Fenilbutazonă luată în lucru (mg)	Fenilbutazonă găsită la dozare		Eroare față de M
	mg	%	
0,012504	0,012500	99,96	-0,02
0,024513	0,024514	100	+0,02
0,046208	0,046205	99,99	+0,01
0,056388	0,056381	99,98	0,00
0,067800	0,067797	99,99	+0,01
0,069736	0,069728	99,98	0,00
0,085431	0,085422	99,98	0,00
0,087216	0,087209	99,99	+0,01

CONCLUZII

În vederea instituirii unor metode de dozare a fenilbutazonei din drajeurile de Fehinizon s-a efectuat un studiu spectrofotometric în U.V. și vizibil. Întrucît fenilbutazona în diferiți solvenți prezintă o absorbantă care variază continuu, ceea ce constituie dezavantaje pentru determinarea cantitativă, am urmărit să găsim solvențul cel mai indicat pentru scopurile analitice. În etanol anhidru fenilbutazona prezintă o absorbantă constantă.

S-au efectuat determinări de absorbantă funcție de lungimea de undă, timp, concentrație și s-a calculat absorbanta specifică.

Această metodă am utilizat-o cu rezultate bune la determinarea fenilbutazonei din Fehinizon drajeuri, stabilindu-se condițiile de separare a componentelor principale din această formă farmaceutică.

S-a studiat spectrofotometric reacția fenilbutazonei cu clorură de fier (III), în prezența α , α' -dipiridilului în mediu de etanol anhidru, stabilindu-se condițiile de dozare a acestei substanțe. Metoda a fost aplicată la determinarea fenilbutazonei din Fehinizon drajeuri, erorile de dozare fiind mici.

Articol intrat în redacție la 10.XII.1987.

Indicele de clasificare : 615.759 Fenilbutazona — 015.3

SUMMARY

Gh. Morait, V. Turculeț, Crina Popa, Laurenția Petroniu — CONTRIBUTIONS TO THE MEASURING OF PHENYLBUTAZONE IN THE FEHINIZONE TABLETS

There was studied the absorbence of phenylbutazone in various solvents; in ethanol anhydrous the absorbence (at 272.3 nm) is constant. There were performed absorbence measurings in this solvent, depending on wave length, time, concentration, and it was estimated the absorbtivity. The method was applied to the dosing of phenylbutazone in the Fehinizone tablets.

It was studied spectrophotometrically the reaction of phenylbutazone with ferrum chloride (III), in presence of α , α' , dipyridile, in ethanol anhydrous, establishing the conditions of use in quantitative measurings. The method was applied at the measuring of phenylbutazone in the Fehinizone tablets, readings being made at 533,3 nm, after a previous separation of the hydrochlorate of chlorpyramine.

Studiu farmacologic experimental al unor structuri noi, derivați de oxi-bis-benzen și fenoxi-acetic. **Acțiunea analgetică, antipiretică, antiinflamatoare** **(nota 3)**

Lucia Murgu, D. Dobrescu, V. Stoicescu, Șt. Cilianu, Raluca Bozga

Laboratorul de farmacodinamică, Facultatea de Stomatologie și Farmacie, București, I.C.C.F.-București și Disciplina de matematică, I.M.F. București

REZUMAT

Au fost luate în studiu 3 substanțe nou sintetizate — 2 derivați de oxi-bis-benzen și una de fenoxi-acetic, privind acțiunea lor analgetică, antipiretică, antiinflamatoare. Cercetarea s-a făcut comparativ cu substanțe etalon, noraminofenazonă, morfină, pentazocină, aminofenazonă, acid acetilsalicilic, fenilbutazonă. Cele 3 substanțe au o acțiune analgetică superioară noraminofenazonei și pentazocinei, și egală morfinei. Unul dintre derivați prezintă acțiune antipiretică egală cu aminofenazonă și superioară aspirinei. Acțiunea antiinflamatoare este prezentă doar la substanța cu acțiune analgetică foarte intensă.

În urma screening-ului farmacologic prealabil a numeroase substanțe noi, derivați de oxi-bis-benzen sau fenoxiacetic s-au evidențiat acțiuni de interes terapeutic la unii compuși (1, 4). Pentru substanțele prezentate în această lucrare, notate convențional 1.10; 13.2; 3.9 (tabelul I), acțiunea analgetică, antipiretică și antiinflamatoare ne-au reținut atenția, cercetarea efectuându-se pe mai multe tipuri de teste specifice (3).

Toxicitatea acută s-a efectuat la șoareci cu greutate cuprinse între 18 g și 20 g, împărțiți în loturi de 6 și urmăriți 24 și 48 ore. Administrarea substanțelor s-a făcut oral, în suspensie cu gumă arabică (5%) în volum de 0,2 ml/10 g. Pentru toate cele 3 substanțe LD_{50} este mai mare de 2 000 mg/kilocorp.

Acțiunea analgetică (2). S-au efectuat două tipuri de teste — testul stimulului chimic și testul stimulului caloric (2).

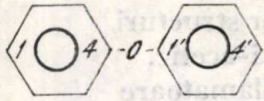
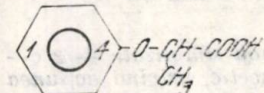
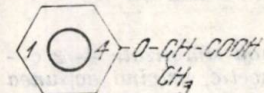
Stimulul chimic a fost realizat prin injectarea agentului iritant (acid acetic 0,6%) intraperitoneal la 30 minute sau 3 ore după administrarea orala a substanțelor (0,2 ml/10 g kilocorp). Substanțele au fost comparate cu noraminofenazonă. S-a lucrat pe loturi de 10 șoareci de ambele sexe, cu greutate cuprinse între 18 g și 22 g. Rezultatele sunt consemnate în tabelul II.

S-au calculat dozele eficiente 50 (DE_{50}) exprimate în mg/kilocorp, luând în considerare 2 parametri: 1. numărul animalelor care au răspuns

Pentru latența de 3 ore s-a calculat doza eficientă 50 (DE₅₀), exprimată în mg/kilocorp, care situează substanțele testate ca și acțiunea analgezică în ordinea descrescândă : 3.9 — 2,52 ; 13.2 — 6,3 ; 1.10 — 16,3 ;

Tabelul I

Structurile chimice ale substanțelor studiate

	Pozitia	Radicali	Produs
	2	— CH ₃	1.10
	4'	— NH—CO—CH ₂ O— 	
	6	— Cl	
	1	— Cl	13.2
	4'	— NH—CO— 	
	2	— Cl	3.9
	5	— SO ₂ —NH—CO—NH ₂	

Tabelul II

Acțiunea analgezică
(Stimulul chimic — procente)

Substanța	Latența 30 minute			Latența 3 ore					
	mg/kilocorp								
	10	50	100	2,5	5	10	25	50	100
NAF *	NS **	NS	51			NS		50,4	67,8
1.10	NS	31,3	36,4		44,6	48,7		68,6	53,1
13.2	NS	NS	36		33,8	57,1	76,1	NS	
3.9	NS	36,8	37	49,7	69,2	41,1		33,2	32,4

* NAF = Noraminofenazonă.

** NS = Rezultatele sînt statistic nesemnificative (metoda Wilcoxon).

Restul rezultatelor au un prag de semnificație de 0,05.

NAF — 43,7. Cele 3 substanțe noi sintetizate, în testul folosit sînt mai intens analgezice decît noraminofenazona, 3.9 de 17,34 ori ; 13.2 de 6,93 ori ; 1.10 de 2,68 ori.

Stimulul caloric a fost realizat prin introducerea cozii șoarecilor (1 cm) în apă încălzită la 55°C, înainte și după tratarea cu substanțele de cercetat, la 3 ore. Acestea au fost administrate oral, ca și în testul anterior, folosind ca etalon morfina și pentazocina (Fortral).

S-au calculat dozele eficiente 50 (DE₅₀) exprimate în mg/kilocorp, luînd în considerare 2 parametri : 1. numărul animalelor care au răspuns

(prin întârziere în retracția cozii) și 2 secunde de întârziere în retracția cozii (ce corespunde de fapt intensității de acțiune). Rezultatele sînt prezentate în tabelul III.

În testul prezent, luînd în considerare parametrul nr. 1, ordinea descrescîterii acțiunii analgezice se păstrează (pentru substanțele noi) res-

Tabelul III

Acțiunea analgezică

(stimulul caloric — DE₅₀ mg/kilocorp)

Substanță	Numărul animalelor care au răspuns (1)	Secunde de întârziere în retracția cozii (2)
Morfina	2,1	12,1
Pentazocina	28	70
1.10	7,5	37,2
13,2	2,8	170
3.9	2,5	31,7

pectiv : morfină, 3.9 ; 13.2 ; 1.10., pentazocină. Potența analgezică a substanțelor 3.9 și 13.2 este aproximativ egală cu a morfinei și mai mică pentru 1.10 de aproximativ 3 ori pentru pentazocină de aproximativ 10 ori. În ceea ce privește parametrul 2, — intensitatea acțiunii —, după 3 ore de la administrare, scade în ordinea : morfină : 3.9 ; 1.10 ; pentazocină : 13.2.

Acțiunea antipiretică. S-a folosit ca agent pirogen soluție de acizi nucleici 2% administrată în volum de 0,1 ml/100 g i.p. la șobolan, temperatura a fost luată rectal, inițial și după administrarea agentului pirogen din oră în oră. La 3 ore, cînd s-a stins creșterea maximă a temperaturii, în medie $3,34 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$ s-au administrat substanțele de cercetat 13.2 și 3.9 (dat fiind intensitatea acțiunii analgezice) comparativ cu substanța etalon acid acetilsalicilic și noraminofenazonă, cu controlarea temperaturii din oră în oră. Toate substanțele au fost administrate oral în suspensie de gumă arabică 5%. Loturile au fost de 6 șobolani. Rezultatele sînt prezentate în tabelul IV. Același test a fost efectuat cu administrarea substanțelor concomitent cu agentul pirogen ; rezultatele sînt prezentate în tabelul V.

Acțiunea antipiretică este prezentă doar la substanța 13.2, care la administrare, după atingerea unei creșteri a temperaturii cu $3,34^{\circ}\text{C}$, are acțiune comparabilă cu aminofenazona și superioară aspirinei la aceeași doză.

Acțiunea antiinflamatoare a fost studiată doar pentru substanța 3.9 — care ni s-a părut de interes terapeutic ca analgezic. S-au efectuat 3 teste : 1. testul inflamației membrului posterior la șobolan ; 2. testul peritonitei acute ; 3. testul granulomului prin pelete de cotton.

Testul nr. 1. — Agentul inflamator — suspensia de caolin 10% injectată intraplantar (0,2 ml), substanțele au fost injectate intraperitoneal la 2¹/₂ ore după agentul inflamator (procesul inflamator este maxim

Tabelul IV

Acțiunea antipiretică

(agentul pirogen administrat cu 3 ore înainte substanțelor-procente)

Substanță	Doza mg/kilocorp	Ore de la adm. agent pirogen	Ore de la adm. substanței	
		4/1	5 ¹ / ₂	6/3
Aspirină	10	13,04	22,4	28,63
	50	27,66	87,96	31,83
Aminofenazona	10	5,34	40,86	34,2
	50	24,46	62,19	19,75
13.2	10	15,28	21,59	NS
	50	34,67	57,87	40,48
3.9	10	NS	NS	NS
	50	NS	NS	17,2

Tabelul V

Acțiunea antipiretică

(Agentul pirogen administrat concomitent cu substanțele)
Procente

Substanțe	Doza mg/kilocorp	Ore				
		1	2	3	4	5
Aspirină	50	NS	25,6	31,8	64,85	71,92
Aminofenazonă	50	23	35,2	85	92	91,2
13.2	50	NS	NS	29	53,9	8,7
3.9	50	NS	14,5	37,8	7,2	NS

la 3 ore). Substanța 3.9 s-a solubilizat în apă în prezența de NaOH 0,1 M la cald, cu păstrarea pH = 7. Evoluția procesului inflamator s-a măsurat la 1, 2, 3, 6, 8, 24 și 48 ore de la administrarea agentului inflamator. S-a lucrat pe loturi de 6 șobolani.

Testul nr. 2. — Peritonita acută la șobolan a fost provocată prin injectare de formalină 1% (1 ml/100 g) i.p. Animalele au fost sacrificate după formalină la 4 ore (respectiv 3 ore de la administrarea substanțelor intraperitoneal). S-a măsurat volumul de exsudat comparativ cu lotul martor. Loturile au fost de 6 șobolani.

Testul nr. 3. — Au fost implantate la șobolan, sub derm, pelete de cotton. După 1/2 oră, s-au administrat substanțele intraperitoneale și, apoi, timp de 7 zile — după care în a 7-a zi animalele au fost sacrificate

Tabelul VI

Acțiunea antiinflamatoare
(Testul inflamației membrului posterior la șobolan)
Procente

Substanța	Doza mg/kilocorp	Timp de la adm. substanței (ore)				
		1/2	3 1/2	5 1/2	21 1/2	45 1/2
Fenilbutazonă	50	NS	NS	NS	NS	NS
	100	NS	NS	NS	15,78	NS
	150	NS	35,1	48,5	70	48,9
Aspirină	50	14	23,3	24,6	NS	NS
	100	21,4	44,8	50	21	18,7
	250	21,84	34,5	35,8	37,6	19,7
3.9	50	NS	21,6	NS	NS	NS
	100	NS	30,43	30	31,5	25

Tabelul VII

Acțiunea antiinflamatoare
(Testul peritonitei acute — P.A. — și al granulomului prin pelete de cotton la șobolan)
Procente

Substanțe	Doza mg/kilocorp	P.A.	G. R. % la 100 g șobolan
Fenilbutazona	25	6,4	9,8
	50	26,2	64,1
	100	56,4	54,9
Acid acetilsalicilic	25	35	NS
	50	63,57	15,5
	100	49,8	33,4
3.9	25	35,8	NS
	50	71,4	23,3
	100	44,1	37,3

și s-au recoltat peletele împreună cu țesutul nou format. S-a lucrat pe loturi de 6 șobolani.

Pentru toate trei testele rezultatele sînt prezentate în tabelele VI, VII. Pentru o interpretare mai clară, în tabelul VIII este redată, comparativ cu substanțele etalon, acțiunea antiinflamatoare maximă în cele trei tipuri de teste, a substanței 3.9. Valorile obținute situează substanța alături de potența antiinflamatoare a aspirinei.

Acțiunea antiinflamatoare maximă
(Procente)

Substanță	Teste		
	1	2	3
Fenilbutazona	70/150 mg/kilocorp la 21 ¹ / ₂ ore	56/150 mg/kilocorp după 3 ore	64,1/50 mg/kilocorp
Acid acetilsalicilic	50/100 mg/kilocorp la 5 ¹ / ₂ ore	63,57/100 mg/kilocorp după 3 ore	33,4/100 mg/kilocorp
3,9	31,5/100 mg/kilocorp la 21 ¹ / ₂ ore	71,4/100 mg/kilocorp după 3 ore	37,3/100 mg/kilocorp

CONCLUZII

În urma studiului experimental privind acțiunea analgezică, anti-piretică și antiinflamatoare a unor substanțe chimice noi derivați de oxi-bis-benzen (substanțele 1.10, 13.2) sau fenoxi acetic (substanța 3.9) s-a constatat că substanța 3.9 are potență analgezică egală cu morfina și superioară pentazocinei și noraminofenazonei. În ceea ce privește potența antipiretică a substanței 13.2 este egală aminofenazonei și superioară aspirinei. Acțiunea antiinflamatoare a substanței 3.9 este egală aspirinei.

Din rezultatele cercetării rezultă interesul pentru introducerea în terapeutică a substanței 3.9 ca analgezic, antiinflamator, ținând seama și de toxicitatea acută la șoarece în administrare orală a sa, care este foarte redusă.

BIBLIOGRAFIE

1. MURGU LUCIA, DOBRESU D., STOICESCU V., CILIANU ST., GABRIELA FUNIERU — Studiul farmacologic experimental al unor structuri noi derivați de oxi-bis-benzen. Act. anticonv. (nota II), Farmacia (Buc.), 1985, XXXIII, 1, 27—30.
2. DOBRESU D., CRISTEA ELENA, MURGU LUCIA, CRISTEA AURELIA — Farmacodinamie — lucrări practice, 1978—1980.
3. PAWLOTSKY J. — Interaction entre les analgesiques et antiinflammatoires non-steroydiens, Méd. et Hyg., 1982, 40, 477.
4. JAMES A. — A new analgesic with an unusually long duration of action, J. Am. Med., 1982, 2 139—2 142.

Articol intrat în redacție la 25.X.1988.

Indicele de clasificare : 615.75/783:615.45

SUMMARY

Lucia Murgu, D. Dobrescu, V. Stoicescu, St. Cilianu, Raluca Bozga — AN EXPERIMENTAL PHARMACOLOGICAL STUDY OF SOME NEW STRUCTURES, DERIVATIVES OF OXY-BIS-BENZENE AND PHENOXY-ACETIC. THE ANALGESIC, ANTIPYRETIC AND ANTIPHLOGISTIC EFFECT

There were undertaken for study 3 newly synthesized substances — 2 derivatives of oxy-bis-benzene and one of phenoxy-acetic, concerning their analgesic, antipyretic and antiphlogistic effect. The research was conducted in comparison with standard substances — noraminophenazone, morphina, pentazocine, aminophenazone, aspirin, phenylbutazone. The 3 substances have an analgesic effect superior to that of noraminophenazone and pentazocine and equal to that of morphina. One of the derivatives has an antipyretic effect equal to that of aminophenazone and superior to that of aspirin. The antiphlogistic effect is present only in the substance with a very potent analgesic effect.

Rezultatele obținute la tratamentul anemiei datorate plumbului

V. Bota, Alexandrina Oșan, I. Máthé, Gh. Simu, Iulia Kovács

Institutul de Medicină și Farmacie, Tîrgu-Mureș

REZUMAT

S-a cercetat activitatea unor enzime în anemia datorată plumbului la cobai și efectul administrării concomitente a unui sirop antianemic cu Fe II. S-a studiat efectul hematoformator al siropului la persoane care lucrează în mediu toxic cu plumb.

Anemie
Tratament
Plumbum
Medicina muncii

Plumbul este un toxic care inhibă enzime cu rol esențial în sinteza hemului. În intoxicația cu plumb are loc și modificarea activității unor enzime implicate în reacții redox sau a transaminazelor. Multe dintre enzimele inhibitate posedă grupări funcționale-SH esențiale pentru activitatea lor și care sînt blocate de către plumb. Ca urmare a intoxicației cu plumb apare anemia, caracterizată prin scăderea numărului de eritrocite și a cantității de hemoglobină.

În scopul verificării acțiunii hematoformatoare a unui sirop cu Fe II și acid ascorbic (Ferobot), s-a produs o intoxicație cu plumb la cobai. S-a studiat influența plumbului asupra activității unor enzime serice și hepatice: catalaza, glucozo-6-fosfat dehidrogenaza, ceruloplasmina, transaminazele. S-a studiat influența plumbului și eventuala acțiune protectoare a fierului administrat concomitent cu toxicul.

De asemenea, s-a cercetat efectul administrării siropului cu fier la persoane care lucrează în mediu toxic cu plumb la care s-a constatat anemie.

Cercetările noastre anterioare au stabilit acțiunea protectoare a siropului cu fier asupra activității unor enzime în anemia feriprivă experimentală la cobai (1) și acțiunea hematoformatoare la copii și adulți cu diferite grade de anemie (2).

MATERIAL ȘI METODĂ

Experimentul s-a efectuat pe un lot de 30 de cobai masculi cu greutate medie de 650 g împărțiți în 5 loturi.

Lotul I a servit drept martor. Lotul II a fost tratat zilnic s.c. cu o soluție de acetat de plumb 1% în cantitate de 10 mg Pb^{2+} /kilocorp. Lotul III a fost tratat ca și precedentul, dar i s-a administrat prin sondă sirop

Ferobot în cantitatea corespunzătoare de 35 mg Fe^{2+} /kilocorp. Lotul IV a fost tratat prin sondă cu soluția de acetat de plumb, corespunzător la 10 mg Pb^{2+} /kilocorp. Lotul V a fost tratat ca și lotul IV, dar a primit concomitent cu soluția de acetat de plumb și sirop Ferobot de 35 mg Fe^{2+} /kilocorp.

La sfârșitul acestei perioade animalele au fost sacrificate prin secționarea venei jugulare. Din sângele recoltat pe heparină s-a determinat catalaza (metoda volumetrică) (3), glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (metoda Richteric) (4), ceruloplasmina (metoda Ravin) (5), transaminazele GOT și GPT (6).

Din ficatul proaspăt izolat s-a preparat un omogenat 10% în apă bidistilată, utilizând un omogenizator cu cuțite la o turație de 9 000 rot./min., timp de 10 minute. În omogenat s-a determinat activitatea catalazei și transaminazele, după diluarea a 20 μl omogenat la 20 ml apă.

Pentru examenul anatomopatologic s-au recoltat fragmente de ficat, splină și măduvă hematogenă (secțiuni transversale de stern) de la animale care au fost tratate cu plumb, de la animale tratate concomitent cu plumb și preparat de fier, ca și de la animale care au fost tratate numai cu fier; 5 animale care nu au primit nici un tratament au servit ca martori.

Au fost cercetați 424 muncitori care lucrează în industria metalelor neferoase pe două platforme industriale. S-a determinat hemoglobina din sânge, acidul deltaaminolevulinic și coproporfirinele din urină. Luând în considerare principalul indice hematologic, hemoglobina, pe baza indicațiilor O.M.S. (7) s-au stabilit 3 grade de anemie la adulți după cum urmează :

- ușor anemici cu Hb cuprinsă între 12 și 14 g/100 ml ;
- anemici, cu Hb cuprinsă între 11 și 12 g/100 ml ;
- foarte anemici, sub 11 g/100 ml.

Persoanelor anemice li s-a administrat siropul antianemic „Ferobot” cu concentrație de Fe^{2+} de 7 mg/ml. Astfel, muncitorilor ușor anemici li s-a administrat o cantitate de sirop corespunzând la 35 mg Fe^{2+} /zi timp de 30 de zile. Muncitorilor anemici li s-a administrat o cantitate de sirop echivalentă cu 70 mg Fe^{2+} /zi timp de 60 de zile, iar celor foarte anemici 105 mg Fe^{2+} /zi. Nivelul hemoglobinei înainte și după tratament a fost interpretat pe baza testului „t”.

S-a calculat coeficientul de corelație și dreapta de regresie pentru parametrii plumb-urinar, și acidul deltaaminolevulinic urinar.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele experimentale obținute la determinarea catalazei din sânge și omogenatul de ficat și rezultatele calculului statistic sînt cuprinse în tabelul I.

Din examinarea tabelului I, se poate constata că în cazul cobailor tratați subcutan cu acetat de plumb are loc o creștere a activității catalazei în sânge cu peste 64% față de animalele martor. La animalele care în paralel cu plumbul administrat au primit și sirop antianemic (gr. III) activitatea catalazei s-a menținut la valoarea determinată la grupa martor (gr. I). Diferența față de animalele martor este nesemnificativă. În cazul animalelor tratate pe cale bucală, cu soluție de acetat de plumb (gr. IV) are loc, de asemenea, o creștere a activității catalazei sanguine

cu peste 31% față de animalele martor, iar la grupul de animale la care în paralel (gr. V) s-a administrat siropul cu fier creșterea este de numai 7,5%.

Tabelul I

Lotul	Cifra catalazică mg H_2O_2 /μl singe/30'	Dif. % față de martor	Cifra catalazică g H_2O_2 /g ficat/30'	Dif. % față de martor
Lot martor	12,69 ± 3,81		137,23 ± 26,85	—
Lot tratat cu Pb^{2+} (s.c.)	20,94 ± 1,14	+64,80 p < 0,05	70,00 ± 7,81	-49,00 p < 0,01
Lot tratat cu Pb^{2+} (s.c.) și Fe^{2+}	12,28 ± 1,84	- 3,16 p > 0,05	98,27 ± 8,98	-28,40 p < 0,01
Lot tratat cu Pb^{2+} (oral)	16,67 ± 1,88	+31,36 p < 0,05	64,66 ± 7,0	-52,89 p < 0,01
Lot tratat cu Pb^{2+} (oral) și Fe^{2+}	13,65 ± 2,19	+ 7,56 p > 0,5	81,40 ± 7,23	-40,69 p < 0,01

Creșterea în singele circulant a activității catalazei o interpretăm ca urmare a alterării membranei celulare și a hemolizei consecutive, precum și a creșterii fragilității corpusculilor sub acțiunea plumbului (8). Cantitatea de plumb administrată a fost mică (150 mg Pb total/kilocorp) și nu s-au observat schimbări apreciable ale hemoglobinei.

În omogenatul de ficat activitatea catalazei este scăzută cu 49% la animalele tratate cu plumb subcutan și cu peste 52% la cele la care administrarea s-a făcut pe cale bucală. Animalele care au primit în paralel sirop cu fier pe cale bucală au prezentat o scădere a activității mai mică : 28% în cazul celor tratate subcutan cu Pb și 40% la cele la care administrarea plumbului s-a făcut prin sondă. Scăderea activității catalazei hepatice poate fi datorată unei sinteze reduse a acesteia, ca urmare a inhibării sub acțiunea plumbului a unor enzime implicate în sinteza hemului și proteinelor. Plumbul inhibă utilizarea fierului în sinteza hemului cu formare de porfirine de tip III fără fier, conținând Pb ca pigment.

Într-o lucrare anterioară (2) am arătat că în anemia experimentală la cobai cauzată de o alimentație săracă în fier are loc, de asemenea, scăderea activității în singe și în ficat a catalazei ca urmare a lipsei fierului necesar sintezei hemului care intră și în structura catalazei. Animalele care, în paralel, au primit fier au prezentat valorile activității apropiate de cele normale.

În cazul animalelor tratate cu plumb și care au primit, în paralel, fier scăderea catalazei hepatice este mai redusă, ceea ce pledează pentru un efect protector al fierului administrat, prin favorizarea sintezei porfirinenzimelor și totodată a deplasării plumbului din legăturile sale cu grupări -SH ale proteinelor. Menționăm că scăderi ale activității unor enzime : NADPH-citocrom C reductaza, glutamatdehidrogenaza, cito-

crom-oxidaza în membrana internă a mitocondriilor de iepure sub acțiunea plumbului *in vitro* au fost semnalate (9). De asemenea, s-a observat că în mitocondriile de șobolani intoxicați cu Pb are loc scăderea oxidărilor, decuplarea fosforilării oxidative, dereglarea sistemului transportor de electroni, scăderea activității citocromilor.

În tabelul II sînt arătate rezultatele experimentale obținute la determinarea glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei eritrocitare.

Tabelul II

Lotul	Glucozo-6-P-DH $\mu\text{moli} \cdot \text{min}^{-1}/$ $\text{g Hb} \pm \text{DS}$	Dif. % față de martor	Semnificația statistică	Dif. % față de lotul tra- tat cu Pb^{2+}
Lot martor	$14,07 \pm 1,47$	—		—
Lot tratat cu Pb^{2+} (s.c.)	$77,34 \pm 1,41$	+449,68	$p < 0,001$	—
Lot tratat cu Pb^{2+} (s.c.) și Fe^{2+}	$64,59 \pm 9,08$	+359,06	$p < 0,001$	-16,48
Lot tratat cu Pb^{2+} (per oral)	$45,55 \pm 6,67$	+223,73	$p < 0,001$	—
Lot tratat cu Pb^{2+} (per oral) și Fe^{2+}	$37,52 \pm 6,53$	+166,66	$p > 0,001$	-17,62

Examinarea rezultatelor experimentale din tabelul II arată o creștere semnificativă a activității glucozo-6-fosfat dehidrogenazei eritrocitare cu peste 400% la animalele tratate s.c. cu Pb^{+2} și cu 223% la cele la care Pb^{2+} s-a administrat per oral. La animalele la care s-a administrat concomitent și sirop cu Fe^{2+} creșterea față de martori a fost de 359%, respectiv la 166%. Creșterea activității glucozo-6-fosfat dehidrogenazei a fost arătată de noi și la cobai la care s-a realizat anemie prin alimentația săracă în fier, iar administrarea de Fe^{2+} a avut ca efect scăderea activității enzimei la valori apropiate de cele determinate la martori (10).

Creșterea activității glucozo-6-fosfat dehidrogenazei eritrocitare în cazul animalelor tratate cu Pb^{2+} poate fi interpretată, ca și în cazul catalazei, ca o urmare a alterării membranei eritrocitare prin acțiunea directă a plumbului asupra lipoproteinelor din structura acestuia și prin inhibarea adenzintrifosfatazei (ATP-aza). Ca urmare, crește fragilitatea eritrocitelor și scade durata medie de viață, ceea ce favorizează hemoliza intravasculară, însoțită de creșterea corespunzătoare a reticulocitelor (11).

Valoarea mărită a activității glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei eritrocitare poate fi explicată și prin creșterea activității acestei enzime în ciclul pentozofosfaților fiind cunoscut că în intoxicația cu Pb are loc o activare a unor enzime implicate în reacții redox (12). Creșterea mai redusă a activității glucozo-6-fosfat dehidrogenazei la animalele tratate concomitent cu Pb^{2+} și cu Fe^{2+} se poate datora faptului că fierul contribuie la menținerea funcției de membrană a eritrocitului.

În tabelul III sînt cuprinse rezultatele experimentale la determinarea ceruloplasminei serice și rezultatele calculului statistic.

Din rezultatele experimentale arătate în tabelul III se observă o scădere a activității ceruloplasminei serice la administrarea de Pb^{2+} s.c.

Tabelul III

Lotul	Activitatea cerulo-plasminei serice mg %	Dif. % față de martor	Semnificația statistică	Dif. % față de lotul tratat cu Pb^{2+}
Lot martor	$38,93 \pm 4,14$	—	—	—
Lot tratat cu Pb^{2+} (s.c.)	$29,14 \pm 3,54$	— 23,17	$p < 0,02$	—
Lot tratat cu Pb^{2+} (s.c.) și Fe^{2+}	$20,77 \pm 5,04$	— 45,24	$p < 0,001$	— 28,75
Lot tratat cu Pb^{2+} (or l)	$18,57 \pm 4,83$	— 51,04	$p < 0,001$	—
Lot tratat cu Pb^{2+} (oral) și Fe^{2+}	$38,24 \pm 14,66$	+ 80,81	$p > 0,5$	+ 105,92

și oral. Scăderea este mai mare la cobaii tratați oral cu plumb, peste 50%. Administrarea fierului a avut ca efect revenirea la valori normale a activității ceruloplasminei la animalele care au primit Pb^{2+} pe cale orală.

Ceruloplasmina este o enzimă produsă de către ficat și prezintă scăderi în cazul unor perturbări ale proteosintezei hepatice (13). Aceasta este în concordanță cu rezultatele noastre experimentale, considerînd că plumbul a inhibat sinteza ceruloplasminei la animalele tratate. La animalele tratate per oral, administrarea concomitentă a fierului a determinat o creștere a activității ceruloplasminei. Este probabil că în prezența fierului acțiunea inhibitoare a plumbului asupra ceruloplasminei să fie redusă.

În tabelul IV sînt cuprinse rezultatele obținute pentru activitatea transaminazelor GOT și GPT serice și hepatice calculate statistic, precum și diferențele procentuale între grupe.

În cazul animalelor tratate prin administrarea acetatului de Pb subcutan (gr. II) activitatea transaminazelor GOT și GPT serice crește semnificativ față de grupa martor, în timp ce animalele grupei care în paralel au primit sirop Ferobot (gr. III) prezintă scăderi semnificative ale activității celor două enzime față de grupa precedentă, dar rămîn la valori apropiate de grupa martor. În ceea ce privește activitatea transaminazelor din ficat, se observă scăderi semnificative în cazul ambelor grupe față de grupa martor, dar modificări nesemnificative între ele.

Animalele grupei a IV-a, cărora li s-a administrat soluție de acetat de plumb pe cale bucală prezintă creșteri semnificative ale activității GOT și GPT serice față de grupa martor, iar în cazul grupei a V-a tra-

tată în paralel și cu siropul Ferobot, activitatea transaminazelor serice scade semnificativ față de grupa precedentă dar rămâne la valori apropiate de ale grupei martor. Urmărind modificarea activității transaminazelor GOT și GPT în ficat la animalele grupei a IV-a și a V-a se observă

Tabelul IV

Grupa	GOT ser. UI	GPT ser. UI	GOT omogenizat U.I.	GPT omogenizat U.I.
I	13, 8 ± 2,07	9, 71 ± 1,31	1211,67 ± 70,75	441,62 ± 45,15
II	24,20 ± 1,07 p < 0,001	22,64 ± 2,00 p < 0,001	428,36 ± 46,76 p < 0,001	177,20 ± 24,32 p < 0,001
Dif. % față de gr. I.	+ 75,36	+ 133,16	- 64,64	- 59,87
III	13,13 ± 2,05 p < 0,001	9,83 ± 1,57 p < 0,001	405,36 ± 30,04 p > 0,1	161,66 ± 41,35 p > 0,1
Dif. % față de gr. II	- 45,74	- 56,58	- 5,37	- 8,77
IV	22,41 ± 2,47 p < 0,001	20,52 ± 3,43 p < 0,001	326,28 ± 39,79 p < 0,001	76,81 ± 16,50 p < 0,001
Dif. % față de gr. I.	+ 62,39	+ 111,32	- 73,07	- 82,60
V	13,43 ± 2,31 p < 0,001	9,66 ± 2,28 p < 0,001	287,13 ± 41,38 p > 0,1	75,03 ± 19,21 p > 0,1
Dif. % față de gr. IV	- 40,07	- 52,92	- 12,30	- 2,31

valori apropiate între cele două grupe, dar scăderi semnificative față de grupa martor. Trebuie subliniat faptul că în ser se constată creșteri mai pronunțate ale activității GPT, ceea ce duce la scăderea raportului De Ritis de la 1,41 la animalele martor la 1,06 (gr. II), respectiv 1,09 (gr. IV). În ficat scade mai pronunțat activitatea GPT (-82,60% în cazul grupei a IV-a). Se presupune că la nivelul ficatului plumbul inhibă sinteza proteică, ceea ce duce la scăderea activității transaminazelor hepatice și în special scăderea foarte accentuată a GPT (13). În același timp se presupune că plumbul produce creșterea permeabilității membranei hepatocitului, tradusă prin creșterea mai accentuată a activității GPT serice față de GOT și scăderea factorului De Ritis.

La examenul anatomopatologic s-a constatat că în comparație cu martorii, la 2 din animalele tratate cu plumb seria eritrocitară din măduva hematogenă apare relativ diminuată; nu s-au observat modificări microscopice cu semnificație patologică în ficat sau splină.

În cazul animalelor tratate cu fier, în unele celule Kupffer din ficat și în unele histiocite de la nivelul capilarelor sinusoidale ale pulpei roșii splenice, ca și în unele histiocite din pulpa albă, se observă mici depozite de pigment brun-negricios, reacționând reactiv cu Perls, cu

aspect de hemosiderină. Ficatul nu prezintă modificări distrofice. În măduvă hematogenă, celulele seriei eritrocitare apar mai numeroase, uneori dispuse în grămezi sau cuiburi.

În cazul animalelor tratate concomitent cu plumb și fier, se observă de asemenea depozite de hemosiderină în celulele histiocitare din ficat și splină, aparent în cantitate mai redusă decât la lotul anterior. La unele animale, la 2, în măduva hematogenă se observă de asemenea o hiperplazie a seriei eritrocitare. Nu se observă nici la acest lot leziuni distrofice hepatice.

Pe baza valorilor hemoglobinei s-a constatat că din cei 424 muncitori cercetați, 394 prezintă diferite grade de anemie, ceea ce reprezintă 90,56%.

S-a găsit o corelație semnificativă statistic între nivelul plumbului urinar și al acidului deltaaminolevulinic: $r = 0,62$; $p < 0,01$; $y = 0,024 + 2,02$; $n = 31$.

Corelația este pozitiv semnificativă. Odată cu creșterea eliminării plumbului urinar se înregistrează și valori mai mari pentru DAL, ceea ce este caracteristic intoxicației cu plumb. Totodată, este un indiciu că plumbul a atins valori superioare celor admise (50 $\mu\text{g}/\text{urină}/24$ ore).

În tabelele V și VI sînt prezentate valorile hemoglobinei la 163 muncitori care lucrează în mediu toxic cu plumb și care au fost supuși tratamentului cu sirop antianemic „Ferobot”, prezentați la control după tratament.

Tabelul V

Grad de anemie	Nr. cazuri	Platforma industrială I		Creșterea %
		Hb g% înainte de tratament	Hb g% după tratament	
Foarte anemici	29	$9,88 \pm 0,88$ $p < 0,001$	$12,21 \pm 0,78$	23,58
Anemici	41	$11,48 \pm 0,27$ $p < 0,001$	$13,28 \pm 0,46$	15,67
Ușor anemici	28	$12,71 \pm 0,58$ $p < 0,001$	$14,07 \pm 0,35$	10,70

Tabelul VI

Grad de anemie	Nr. cazuri	Platforma industrială II		Creșterea %
		Hb g% înainte de tratament	Hb g% după tratament	
Foarte anemici	9	$9,54 \pm 1,57$ $p < 0,001$	$12,58 \pm 1,47$	31,86
Anemici	19	$11,51 \pm 0,31$ $p < 0,001$	$12,56 \pm 0,72$	9,12
Ușor anemici	37	$12,75 \pm 0,55$ $p < 0,001$	$13,97 \pm 1,29$	9,56

Din rezultatele determinărilor hemoglobinei se poate conclure că în toate cazurile a avut loc o creștere a hemoglobinei între 9 și 31%. Creșterea este statistic semnificativă $p < 0,001$. La persoanele cu un nivel inițial al Hb peste 12 g/100 ml (ușor anemici) creșterea este mai mică de 10%, ajungând, însă, la 23—31% la bolnavii cu hemoglobinemia sub 11 g/100 ml. Răspunsul la tratamentul cu fier este deci și în funcție de gradul inițial al anemiei, în conformitate cu datele semnalate în literatura de specialitate. Creșterea zilnică a hemoglobinei calculată după 30 de zile de tratament la muncitorii ușor anemici este de 0,33 g/100 ml, iar după 60 de zile de 0,38 g/100 ml la cei foarte anemici. Acest răspuns la tratament poate fi considerat foarte bun, datele din literatura de specialitate semnalează ca răspuns pozitiv o creștere de 0,1—0,2 g/100 ml (14, 15). Mai trebuie avut în vedere că, creșterea hemoglobinei a avut loc în condiții de tratament în care persoanele au fost în contact continuu cu noxa.

Menționăm că nu s-au semnalat fenomene secundare, siropul a fost bine tolerat.

CONCLUZII

Tratamentul cu Pb^{2+} la cobai a determinat creșterea activității catalazei sanguine, glucozo-6-fosfat dehidrogenazei eritrocitare, transaminazelor serice și scăderi semnificative ale activității ceruloplasminei serice, catalazei hepatice și transaminazelor hepatice.

Administrarea concomitentă cu a plumbului a siropului Ferobot (Fe^{2+}) a avut următoarele efecte:

- a normalizat activitatea catalazei sanguine, a transaminazelor serice și a ceruloplasminei serice la cobaii tratați oral cu Pb^{2+} ;

- a redus scăderea activității catalazei hepatice și creșterea activității glucozo-6-fosfat dehidrogenazei;

- nu a influențat scăderea activității transaminazelor hepatice și a ceruloplasminei la cobaii tratați s.c. cu Pb^{2+} .

Administrarea de Fe^{2+} induce o evidentă stimulare a hiperplaziei seriei eritrocitare, mai evidentă la cobaii care nu au primit și Pb^{2+} .

S-a constatat că un mare număr de muncitori din industria metalelor neferoase, unde toxicul principal este plumbul, prezintă anemie de diferite grade. Administrarea siropului antianemic „Ferobot” a dat bune rezultate în privința creșterii hemoglobinei. Tratamentul cu fier are un efect preventiv, micșorând absorbția plumbului.

BIBLIOGRAFIE

1. BOTA V., KOVACS IULIA, OȘAN ALEXANDRINA, MÁTHÉ I., TAMBREA MARIOARA — Rev. Roum. Biochim., 1985, 22, 4, 255.
2. BOTA V., MÁTHÉ I., KOVÁCS IULIA, OȘAN ALEXANDRINA — Al VII-lea Congres Național de Farmacie, București, 1979, vol. rez. 420.
3. NUȚĂ GH., BUȘNEAG G. — Investigații biochimice, p. 252, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1977.
4. RICHTER R. — Chimie Clinique Theoretique et Practique, Ed. Doin, Paris, 1967.
5. RAVIN H. A. — J. Lab. Clin. Med., 1961, 58, 161.
6. BERGMAYER H. U. — Methoden der enzymatischen Analyse, Academie Verlag, Berlin, 1965.
7. * * * — W.H.O. Nutritional Anaemias Tech. Rep. Ser., No. 503.

8. BROWING E. — Industrial metals, Ed. Buther Worth, Londra, 1961.
9. IANNACOONE A., BOSCOLO L. P., BERTOLI E., BOMBARDIERI G. — *Experientia*, 1974, 30, 67.
10. BOTA V., KOVACS IULIA, OȘAN ALEXANDRINA, MÁTHÉ I., TAMBREA MARIOARA — *Rev. Med.*, 1983, 1—2, 111.
11. MOGOȘ GH. — *Intoxicații acute*, p. 529, Ed. Medicală, București, 1981.
12. WADA O., ONO T., MATSAI H. — *Jap. J. Industr. Helth*, 1977, 19, 6, 479.
13. CUCUIANU M. — *Biochimie clinică*, p. 121, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
14. JACOBS A., WORWOOD M. — *Iron in biochemistry and medicine*, Acad. Press, Londra, 1974, 535.
15. VEVERA V. — *Fiziopatologia și clinica fierului*, p. 173, Edit. Medicală, 1978.

Articol intrat în redacție la 15.VII.1988.

Indicele de clasificare : 616.155.194—08:615.739.15—099—057

SUMMARY

V. Bota, Alexandrina Oșan, I. Mathé, Gh. Simu, Iulia Kovács — THE RESULTS OBTAINED IN THE TREATMENT OF ANAEMIA CAUSED BY LEAD

Here was studied the activity of some enzymes in the anaemia caused by lead on guinea pigs and the effect of a simultaneous administering of an anti-anaemic syrup containing Fe II. It was studied the haematoformative effect of the syrup on persons working in a lead toxic environment.

РЕЗЮМЕ

В. Бота, Александрина Ошан, И. Мате, Г. Симу, Юлия Ковач — РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛУЧЕННЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ, ВЫЗЫВАННУЮ СВИНЦОМ.

Исследована действие некоторых энзимов при анемии вызванной свинцом у белых крысах и эффект администрирования, одновременно антианемического сиропа с Fe II. Рассмотрен гематообразующий эффект сиропа у рабочих, работающие в токсичной среде с свинцом.

REFERATE

REACTII ȘI INTERACȚIUNI ALE MEDICAMENTELOR — OXIDUL DE ETILEN ESTE CANCERIGEN ?

D'Arcy P. P. — *J. Pharm. Belg.*,
1987, 42, I, 73—77

Utilizarea frecventă a oxidului de etilen în sintezele chimice, ca și în tehnologia farmaceutică și alimentară pentru decontaminarea medicamentelor și a alimentelor, dar și a ustensiilor medicale, a pus problema aprecierii inocuității acestuia.

Compusul epoxi, care rezultă, posedă proprietăți alchilante. S-a pus în evidență efectul mutagen, oxidul de etilen legându-se de moleculele de ADN. De aici cancerogenitatea și toxicitatea la nivelul genelor. Chiar și concentrațiile reduse de oxid de etilen,

dar în contact intermitent, se pare, sînt periculoase. Aceste aspecte au fost relevate printr-un studiu suedez pe un total de 733 persoane. La un contact cu oxidul de etilen prelungit (peste 10 ani), s-au constatat multe decese prin maladii cerebrovasculare. Decesele prin afecțiuni neoplazice la persoane, care profesional au contactat cu oxidul de etil, au depășit mult media națională pentru această mortalitate.

De asemenea la personalul spitalelor finlandeze expus la oxid de etilen pentru sterilizarea instrumentelor, avorturile au fost deosebit de frecvente. Și studiile pe animale au confirmat aceleași aspecte.

Farm. Silvia Cherecheș

OLIGOELEMENTE ESENȚIALE ȘI AFECȚIUNILE REUMATISMALE — ASPECTE FIZIOPATOLOGICE ȘI IMPLICAȚIILE TERAPEUTICE ALE CUPRULUI, ZINCULUI ȘI SELENIULUI, A. Peretz, J. Neve, J. P. Famaey, L. Molle, J. Pharm. Belg., 1987, 42, 6, 395—403

Oligoelementele au ocupat multă vreme un loc marginal în arsenalul atât de vast în terapia antireumatică.

Recomandate de către adepții medicinei funcționale, susținută de Ménétrier, oligoelementele au fost prescrise în doze foarte slabe sau în asociație câte două, trei sau mai multe.

Astăzi, oligoelementele suscită mult interes în reumatologie, datorită activității lor antiinflamatoare, precum și participarea lor la metabolismul osului și al țesutului conjunctiv.

Infecția care însoțește afecțiunile reumatismale joacă în primul rând rolul de apărare al organismului contra agresiunilor exterioare. În cursul procesului inflamator oligoelementele intervin în majoritatea nivelelor, modelând activitatea enzimelor care participă la fenomen sau luând parte la inactivarea produșilor intermediari foarte toxici pentru celule și constituenții lor.

Metabolismul cuprului, zincului și seleniului se modifică în cursul afecțiunilor reumatismale, în principal în poliartrita reumatoidă.

Cuprul, zincul și seleniul sînt elemente implicate în numeroase procese de apărare a organismului, grație participării active a numeroase enzime.

În general, ele contribuie la menținerea integrității celulare și favorizează cicatrizarea țesutului distrus și intervin în reacția inflamatoare care însoțește unele afecțiuni reumatismale.

În patologia reumatismală, administrarea unor medicamente poate contribui la alterarea funcțiilor biologice esențiale a oligoelementelor.

V. Antonescu

O VEDERE DE ANSAMBLU ASUPRA CITORVA MEDICAMENTE NOI (MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN OFTALMOLOGIE), J. Oslet, J. Pharm. Belg., 1987, 42, I, 61—72

Printre o seamă de principii active, componente ale unor specialități farmaceutice comercializate în 1986, autorul prezintă noi medicamente topice de uz oftalmic.

„NAAXIA“ — soluție oftalmică ce conține doi izomeri ai acidului acetil aspartil glutamic, sub formă de săruri magnezice, în concentrație 6%. Forma α , acidul N-(N-acetil L α -aspartil) glutamic reprezintă 65%, iar forma β , acid N-(N-acetil- β -aspartil) L-glutamic (acidul spaghmic) reprezintă 35%. Ca și cromoglicatul sodic (Opticrom), noul medicament inhibă degranulația mastocitelor, care reprezintă cauza eliberării histaminei și a altor mediatori chimici ai anafilaxiei.

Preparatul este indicat în conjunctivite și blefaroconjunctivite alergice sub formă de instilații de 2—6 ori pe zi. Nu s-a stabilit securitatea utilizării sale, sub formă de preparat topic ocular, în perioada de sarcină. Este contraindicat în cazul purtării lentilelor de contact.

Celelalte produse, Dipivefrina, dipivalil epinefrina sub formă de clorhidrat, colir în concentrația 0,1% (Propine), superior epinefrinei 1—2%, ca și hialuronatul de sodiu (Healon), extras din țesuturile bogate în acid hialuronic (resturi ombilicale, creste de galinacee), atât de util în chirurgia oculară, sînt folosite cu frecvență în oftalmologie, sînt bine cunoscute și apreciate, încît nu necesită o amplă prezentare.

Farm. Silvia Cherecheș

Efectul antiinflamator al produsului „Regopar“

Ecaterina Andronescu, E. Bordaș, Alexandrina Sincrăian, P. Petcu

Institutul de Medicină; Institutul de Igienă și Sănătate Publică,
Cluj-Napoca

REZUMAT

Efectul antiinflamator al medicamentului „Regopar“ — produs realizat de noi — s-a urmărit comparativ cu cel al fenilbutazonei, pe edemul iritativ al labei la șobolan alb indus cu formaldehidă.

Regoparul s-a administrat p.o. în doză de 2,0 ml/animal, iar fenilbutazona local sub formă de unguent 4,0%, conținând 2,0 mg substanță activă.

După 2 ore, sub acțiunea formaldehidei, volumul labei animalelor a crescut în proporție de 42,3%, față de 21,1% observat la animalele pretratate cu fenilbutazonă. La lotul pretratată cu „Regopar“ volumul labei animalelor a fost de numai 15,4%, cu un efect procentual antiinflamator de 56%.

După 4 ore, volumul labei animalelor injectate cu formaldehidă a fost asemănător cu valorile găsite la 2 ore, față de volumul labei animalelor tratate cu fenilbutazonă și Regopar, care a prezentat o creștere de 33,3%, respectiv 24,5%, cu un efect procentual antiinflamator de 24%, respectiv 31%.

Regoparul prezintă efect antiinflamator comparabil cu cel al fenilbutazonei, folosită ca substanță de referință.

Antiinflamatoare

Regoparul este un medicament natural (brevetată) indicat în tratamentul hepatitei toxice și hepatitei agresive cronice cirogene. Acțiunea favorabilă a produsului în aceste boli este atribuită acțiunii sale regenerative și antitoxice la nivelul ficatului (1, 2, 3).

Pe baza acestor date, în lucrarea de față ne-am propus urmărirea acțiunii antiinflamatoare prin metoda inhibării edemului iritativ al labei de șobolan, determinată de formaldehidă (4).

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiențele s-au efectuat pe 30 șobolani albi, masculi, cu greutate corporală inițială medie de $250 \pm 15,0$ g, ținuti în condiții de vivariu. Animalele au fost ținute la post (cu apă) 12 ore înainte de experiment

și au fost împărțite în următoarele trei loturi a câte 10 animale individualizați prin semne colorate :

- I — animale tratate cu formaldehidă ;
- II — tratate cu fenilbutazonă — unguent — și apoi administrat formaldehidă ;
- III — tratați cu Regopar — extract fluid — și apoi cu formaldehidă.

Formaldehida s-a administrat subcutan în laba posterioară dreaptă, pe fața interdigitală, între haluce și prima falangă, în soluție de 1,0% în volum de 0,1 ml/animal.

La loturile II și III formaldehida s-a administrat după 15 minute de la administrarea medicamentelor (fenilbutazona și Regopar).

Fenilbutazona s-a administrat local, percutan sub formă de unguent în cantitatea de 50 mg și în doză de 2,0 mg substanță activă.

Regoparul-extract fluid s-a administrat *per os*, în doză de 2,0 ml/animal, cu ajutorul sondei gastrice.

Modificările volumului labei șobolanilor s-a citit la 2 și 4 ore de la administrarea formaldehidei, cu ajutorul pletismografului (modificat de noi) și s-a exprimat în mm³.

Creșterea volumului labei s-a exprimat în procente, față de volumul inițial, iar efectul antiinflamator s-a calculat după formula lui Newbold (4), după care valoarea volumului de 0—20% arată lipsa acțiunii antiinflamatoare, iar peste 20%, o acțiune antiinflamatoare.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele obținute sînt prezentate în figurile 1 și 2. Așa cum reiese din figura 1, animalele tratate cu formaldehidă 1,0%, după 2 și 4 ore au prezentat creșteri semnificative ale volumului labei, față de volumul inițial (42,3%, respectiv 42,8%).

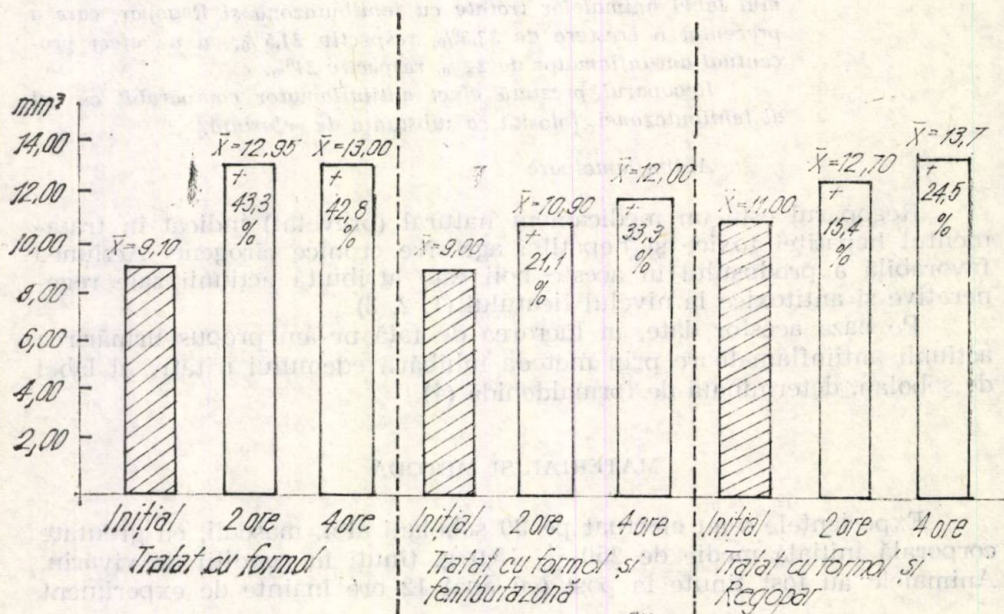


Fig. 1

Animalele pretratate cu fenilbutazonă-unguent — după 2 ore, au prezentat o creștere de volum a labei de numai 21,10%, iar după 4 ore de 33,30%. Efectul antiinflamator al fenilbutazonei față de inflamația indusă maldehidă, după 2 ore, a fost de 51,00%, iar după 4 ore de 24,00% (fig. 1, 2).

La animalele pretratate cu Regopar, volumul labei animalelor, după 2 ore de la administrarea formaldehidei, a crescut numai cu 15,40%, iar după 4 ore cu 24,50% față de volumul inițial. Efectul antiinflamator al Regoparului, după 2 ore, procentual a reprezentat 56,00% iar după 4 ore o valoare de 31,00%. Având în vedere că valorile obținute după formula lui Newbould au fost mult peste valoarea de 200%, atât după 2 ore cât și după 4 ore, demonstrează că Regoparul are efect antiinflamator remarcabil după administrare pe cale orală.

Pe baza rezultatelor obținute, efectul regenerativ al Regoparului (3) este dublat și de un efect puternic antiinflamator.

Rezultatele obținute în acest experiment, privind acțiunea antiinflamatoare a Regoparului, administrat per oral, vin să confirme și să explice, în parte, rezultatele deosebite obținute experimental și clinic la nivelul ficatului — în hepatita toxică și în hepatita cronică agresivă cirogenă (1, 2).

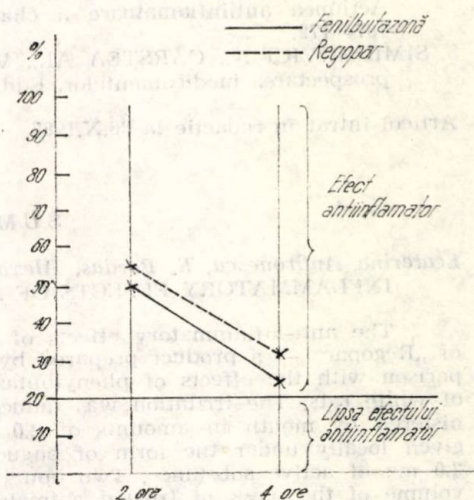


Fig. 2

CONCLUZII

1. Regoparul administrat *per os* sub formă de extract fluid total, inhibă puternic edemul iritativ indus de formaldehidă.
2. Produsul are efect antiinflamator prelungit față de medicamentul de referință — fenilbutazona.
3. Rezultatele prezentate în această lucrare pot explica, în parte, efectul favorabil al Regoparului în tratamentul hepatitei toxice și hepatitei cronice agresive cirogene.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDRONESCU ECATERINA, BORDAS E., PAPILIAN V., PETCU P. — Efectul unui extract vegetal asupra regenerării hepatice în intoxicația cu tetraclorură de carbon, Clujul Med., 1984, 4, 356—360.
2. ANDRONESCU ECATERINA, BORDAS E., PETCU P., CĂLUȘER I. — The action of „Regopar”—a natural product-on liver parenchyma's regeneration after partial and undertotal hepatectomy, Arch. Roum. Path. Microbiol., 1986, 3—4, 267—273.

3. ANDRONESCU ECATERINA, BORDAS E., PETCU P., CĂLUȘER I. — The treatment of experimental cirrhogenic aggressive chronic hepatitis with „Regopar“ — a natural product, Arch. Roum. Path. Microbiol., 1984, 1, 77—85.
4. ANDRONESCU ECATERINA, BORDAS E., FILIPAȘ VIORICA, PETCU P. — Acțiunea antiinflamatoare a clorofilinei cuprice, Farmacia (Buc.), 1986, 3, 167—172.
5. SIMIONOVICI N., CÂRSTEA AL., VLĂDESCU C. — Cercetarea farmacologică, prospectarea medicamentelor, Edit. Medicală, București, 1983.

Articol intrat în redacție la 26.X.1987.

Indicele de clasificare : 615.759 Regopar

SUMMARY

Ecaterina Andronescu, E. Bordas, Alexandrina Sincraian, P. Petcu — THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF „REGOPAR“

The anti-inflammatory effects of the drug registered under the trade name of „Regopar“ — a product prepared by the authors — was investigated, by comparison with the effects of phenylbutazone, on the irritative oedema of the paw of white rats. The irritation was induced with formaldehyde. Regopar was administered by mouth in amounts of 2.0 ml per animal, and phenylbutazone was given locally under the form of onguents in concentrations of 4.0%, containing 2.0 mg of active substance. Two hours after the application of formaldehyde the volume of the paws of treated animals had increased by 42.3%, as compared to only 21.1% in animals pre-treated with phenylbutazone. In the animals that had received Regopar before the application of formaldehyde the volume of the paws increased by only 15.4%, with a percentage anti-inflammatory effect of 56%. After 4 hours the volume of paws in animals injected with formaldehyde was similar to that found at 2 hours, as compared to the volume of the paws of animals that had been treated with phenylbutazone and Regopar, that showed an increase of 33.3% and 24.5% respectively, with a percentage anti-inflammatory effect of 24% and 31% respectively. The product Regopar has an anti-inflammatory effect which compares with that of phenylbutazone, that was used as a reference substance.

РЕЗЮМЕ

Екатерина Андронеску, Е. Бордас, Александрина Синкряян, П. Петку — ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА „РЕГОПАР“

Противовоспалительное действие осуществленного авторами лекарственного препарата „Регопар“ было исследовано по сравнению с аналогичным действием фенилбутаона на ирритативный отек лапки белой крысы, вызванный формальдегидом.

Регопар назначался перорально в дозе 2,0 мл/животное, а фенилбутаон применялся местно в форме 4,0%-тной мази, содержащей 2,0 мг активного вещества.

По истечению двух часов, под влиянием формальдегида, объем лапки животных увеличился в пропорции 42,3%, по сравнению с 21,1% у животных предварительно леченных фенилбутаоном. В группе, предварительно леченной препаратом Регопар, объем лапки подопытных животных увеличился только на 15,4% с процентным противовоспалительным действием равным 56%.

После четырех часов, объем лапки животных, которым вводился формальдегид, был приблизительно одинаковым со значениями, отмеченными после двух часов, по сравнению с объемом лапки животных, леченных фенилбутаоном и Регопаром, у которых определилось увеличение на 33,3% и, соответственно на 24,5% с процентным противовоспалительным действием равным 24% и, соответственно, — 31%.

Препарат Регопар обладает противовоспалительным действием, сравнительно-одинаковым с действием фенилбутаона, использованного в качестве ориентировочного вещества.

Acțiunea medicamentului „Tonobil” în ciroza experimentală asociat cu „Regopar”

E. Bordaș, P. Petcu*, Ecaterina Andronescu*, A. Zeic

Institutul de Igienă și Sănătate Publică,
Facultatea de Stomatologie și Farmacie*,
I.M.F., Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a studiat, pe șobolani albi, acțiunea medicamentelor Tonobil și Regopar în hepatită cronică agresivă cirogenă experimentală, indusă cu tetraciorură de carbon.

Tonobilul s-a administrat timp de 3 zile în doză de 100 mg/zi/animal, după apariția modificărilor caracteristice cirozei experimentale, iar Regoparul după această perioadă timp de 20 zile, în doză de 200 mg/zi/animal.

Sub acțiunea tratamentului aplicat, modificările hepatice au fost mult ameliorate, traduse prin reducerea fibrozei, a procesului inflamator și prin dispariția distrofiei celulare. Modificările obținute se pot pune probabil pe seama sumării efectelor pe care o au aceste produse naturale.

*Ciroză hepatică experimentală
Tratament
Plante medicinale*

Medicamentul Tonobil, de origine vegetală, având acțiune colagogă și coleretică (3, 4, 5, 6), este indicat în colecistopatii și dischinezii biliare.

Regoparul, produs cu efect regenerativ și hepatoprotector, acționează favorabil în hepatoză toxică și în hepatită cronică agresivă cirogenă (1, 2).

În lucrarea de față, ne-am propus să urmărim efectul medicamentului Tonobil în ciroză experimentală, indusă cu tetraciorură de carbon, asociat cu produsul Regopar.

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiențele s-au efectuat pe 30 șobolani albi, masculi, cu greutate inițială medie de 207 ± 15 g, ținuti în condiții de vivariu, alimentați standardizat.

Animalele de experiență luate în studiu, au fost împărțite în două loturi a câte 15 animale: I. intoxicat cu tetraciorură de carbon; și II. intoxicat cu tetraciorură de carbon și tratat cu Tonobil și Regopar.

Tetraclorura de carbon s-a administrat *per oral*, în doză de 0,1 ml/animal/zi, timp de 10 zile, după care în aceleași doze de 2—3 ori pe săptămână, timp de 35 zile.

Tonobilul s-a administrat *per oral*, în doză de 100 mg/animal/zi, în cantitate de 1,0 ml, timp de 3 zile, după apariția modificărilor caracteristice cirozei hepatice, înainte de administrarea medicamentului Regopar.

Regoparul s-a administrat zilnic, timp de 20 zile, în doză de 200 mg/animal în 1,0 ml, după tratamentul aplicat cu Tonobil.

După sacrificarea animalelor, la 35, respectiv 55 zile, ficatul prelevat de la fiecare animal, din fiecare lot, a fost cântărit și raportat la 100 g greutate corporală, după care a fost fixat în formol 10%, iar secțiunile de 7,0 μ colorate cu hematoxină-eozină.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Greutatea animalelor din lotul intoxicat cu tetraclorură de carbon, timp de 35 zile, a scăzut semnificativ de la 205 g, greutate medie inițială, la 145 g.

Animalele tratate cu Tonobil, timp de 3 zile și tratate ulterior cu Regopar, timp de 20 zile, au prezentat o creștere nesemnificativă a greutății corporale, de la 210 g, la 218,5 g (tabelul I).

Tabelul I

Greutatea corporală inițială, finală și greutatea ficatului la animalele tratate cu Tonobil și Regopar

<i>Lotul</i>	<i>Greutatea inițială x, g</i>	<i>Greutatea finală x, g</i>	<i>Greutatea ficatului x, mg/100 g</i>
I. Intoxicat cu tetraclorură de carbon	205 $\pm$ 10	145 $\pm$ 25	5 307
II. Intoxicat cu tetraclorură de carbon și tratat cu Tonobil + Regopar	210 $\pm$ 20	218 $\pm$ 15	4 352

Greutatea ficatului raportată la 100 g greutate corporală, la animalele intoxicate cu tetraclorură de carbon, a fost în medie de 5 307 mg/100 g, față de 4 352 mg/100 g observat la lotul tratat cu produsele Tonobil și Regopar (tabelul I).

La examenul histologic, ficatul animalelor intoxicate cu tetraclorură de carbon, timp de 35 zile, a prezentat un aspect de ciroză, cu proliferarea țesutului conjunctiv și restructurarea architecturală a parenchimului. Hepatocitele au prezentat distrofie granulară și vacuolară, cu semne minime de regenerare în unele celule. În spațiile porte și extra-portal s-au pus în evidență infiltrații masive limfocitare (fig. 1).

La animalele pretratate cu Tonobil, timp de 3 zile și tratate ulterior cu Regopar o perioadă de 20 zile, în ficat s-a pus în evidență redu-

cerea semnificativă a țesutului conjunctiv, dispariția distrofiei celulare și regenerare accentuată hepatocitară. Infiltrațiile inflamatorii au fost reduse la nivelul spațiilor porte (fig. 2, 3).

Fig. 1. — Ficat de șobolan intoxicat cu tetraclorură de carbon, cu aspect de hepatită cronică agresivă cirogenă. Colorație hematoxilină eozină, $\times 200$.

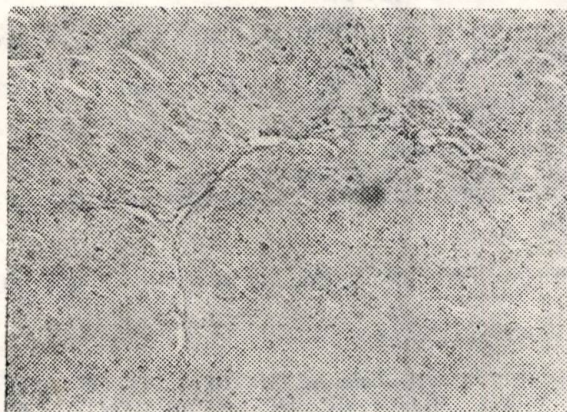
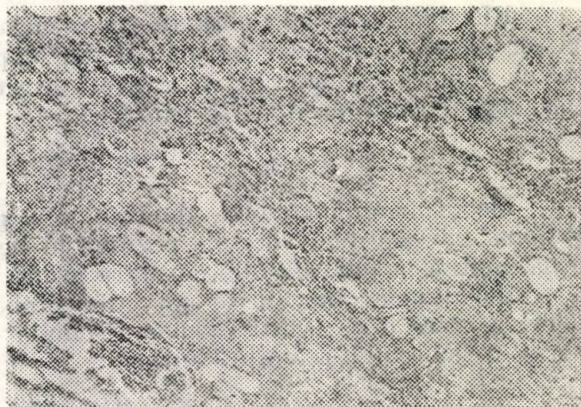


Fig. 2. — Ficat de șobolan tratat cu Tonobil asociat cu Regopar, cu reducerea semnificativă a modificărilor induse cu tetraclorură de carbon. Colorație hematoxilină eozină, $\times 200$.

Fig. 3. — Ficat de șobolan tratat cu Tonobil asociat cu Regopar, cu infiltrații minime periportale și regenerarea accentuată hepatocitară. Colorație hematoxilină eozină, $\times 200$.



Modificările pozitive obținute pe animalele cu ciroză experimentală, indusă cu tetraclorură de carbon, sub acțiunea medicamentelor Tonobil și Regopar, pledează pentru o acțiune favorabilă a acestor produși.

Tonobilul, cu acțiunea colagogă și coleretică, a diminuat probabil procesele inflamatoare manifestate prin reducerea infiltrațiilor inflamatoare portale și periportale. Regoparul, prin efectul lui regenerativ, a

indus dispariția distrofiei hepatocitare vacuolară și granulară, reducerea procesului de fibroză și apariția în număr crescut a hepatocitelor binucleate.

Efectele favorabile obținute cu medicamentele Tonobil și Regopar, în ciroză experimentală pe animale de experiență, o putem pune pe seama sumării efectelor pe care o au aceste produse: colagogă, coleretă, regenerativă și antiinflamatoare.

CONCLUZII

Medicamentul Tonobil, de origine vegetală, asociat cu produsul Regopar, are efecte favorabile pozitive în hepatita cronică agresivă cirogenă, indusă la șobolani albi, cu tetraclorură de carbon.

Rezultatele obținute se pot pune probabil pe seama sumării efectelor, pe care o au acești produși: Tonobil — colagog, coleretic; Regopar — regenerativ și antiinflamator.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDRONESCU ECATERINA, BORDAȘ E., PETCU P., CĂLUȘER I. — Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol., 1984, 1, 77—85.
2. ANDRONESCU ECATERINA, BORDAȘ E., PETCU P., CĂLUȘER I. — Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol., 1986, 3—4, 267—273.
3. PETCU P. — Teză de doctorat, I.M.F. Tg. Mureș, 1960.
4. PETCU P. — Arch. Pharm., 1969, 9, 680—682.
5. PETCU P., GOINA T. — Planta Medica, 1970, 4, 372—375.
6. PETCU P., BORDAȘ E., ANDRONESCU ECATERINA, BARBU SILVIA — Farmacia (Buc.), 1984, 2, 87—91.

Articol intrat în redacție la :

Indicele de clasificare : 615.32 Tonobil — 06:616.36—004—092.9

SUMMARY

E. Bordaș, P. Petcu, Ecaterina Andronescu, A. Zeic — THE EFFECTS OF „TONOBIL“ IN ASSOCIATION WITH „REGOPAR“ IN EXPERIMENTAL CIRRHOSIS

The authors have investigated the effects of an association of „Tonobil“ and „Regopar“ in white rats with aggressive chronic hepatitis. Tonobil was administered for 3 days in amounts of 100 mg per day per animal, following the development of characteristic changes for experimental cirrhosis, and Regopar was administered for another 20 days in amounts of 200 mg per day per animal. Under this treatment hepatic changes were much improved, as manifested by a reduction in fibrosis and inflammation, and by the disappearance of cellular dystrophy. These changes could be probably attributed to a summation of effects of these medicinal drugs.

РЕЗЮМЕ

Е. Бордаш, П. Петку, Екатерина Андронеску, А. Зеик — ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВА „ТОНОВИЛ“ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЦИРОЗЕ В АСОЦИИИ С „РЕГОПАРОМ“.

Исследована, на белых крысах, действие лекарств *Тонобил* и *Регопар* при хроническом агрессивном гепатите, экспериментальный циррогенный, введенный четырёххлористым углеродом.

Тонобил администрировался в течении 3 дней в дозе 100 мг/сутки/животное, после появления характерных изменений экспериментального цирроза, а Регопар после этого периода в течение 20 дней, в дозе 200 мг/сутки/животное.

Под влиянием применяемого лечения, гепатические изменения улучшены, сокращением фиброзы, опухляющего процесса и исчезанием ячеистой дистрофии. Полученные изменения относятся к совокупности эффектов, от таких естественных изделий.

Date preliminare privind efectul medicamentului „Tonobil” în hepatita cronică agresivă cirogenă la șobolani albi

E. Bordaș, P. Petcu *, Ecaterina Andronescu *, A. Zeic

Institutul de Igienă și Sănătate Publică ;
Catedra de Botanică Farmaceutică * I.M.F., Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a studiat, pe șobolani albi, acțiunea medicamentului Tonobil în hepatită cronică agresivă cirogenă, indusă cu tetraclorură de carbon.

Tonobilul s-a administrat per oral, în doză de 100 mg/zi/animal, în cantitate de 1,0 ml, timp de 10 zile — pretratament ; 21 zile — administrat concomitent cu tetraclorură de carbon — și 10 zile după apariția modificărilor caracteristice hepatitei cronice agresive cirogene.

Tetraclorura de carbon s-a administrat timp de 21 zile, în doză de 0,1 ml/zi/animal.

Tonobilul administrat timp de 10 zile, după apariția modificărilor hepatice induse cu tetraclorură de carbon, a avut un efect favorabil, cu reducerea semnificativă a leziunilor.

Medicamentul administrat concomitent cu toxicul a avut un efect mai puțin evident.

Pretratamentul cu Tonobil al modificărilor hepatice nu a dat rezultate pozitive, leziunile fiind nemodificate.

Hepatită cronică
Tratament
Experiment
Plante medicinale

Medicamentul Tonobil, pe lângă efectele sale cunoscute — colagog, coleretic — (1, 2), stimulează semnificativ eritropoeiza medulară, manifestată prin creșterea încorporării radiofierului și prin dispariția modificărilor morfologice și citoenzimologice medulare induse de ciclofosamidă (3, 4). Aceste rezultate arată că produsul Tonobil acționează favorabil și la nivelul organelor hematoformatoare, având efecte regenerative.

Pe baza acestor date, în lucrarea de față ne-am propus să urmărim acțiunea medicamentului Tonobil în hepatită cronică agresivă cirogenă, indusă cu tetraclorură de carbon pe șobolani albi.

MATERIAL ȘI METODA

Experiențele au fost efectuate pe 40 șobolani albi, masculi, cu greutatea inițială medie de 221 ± 20 g ținuti în condiții de vivariu, alimentați standardizat (Institutul Cantacuzino).

Farmacia, vol. XXXVII, nr. 1, anul 1989

Animalele luate în studiu au fost împărțite în patru loturi a câte 10 animale : I. Intoxicat cu tetraclorură de carbon ; II. Pretratat cu Tonobil, după care intoxicat cu tetraclorură de carbon ; III. Intoxicat cu tetraclorură de carbon și tratat concomitent cu Tonobil și IV. Intoxicat cu tetraclorură de carbon, după care tratat cu Tonobil.

Tetraclorura de carbon s-a administrat zilnic, cu ajutorul sondei gastrice, în doză de 0,1 ml/animal, timp de 21 zile.

Tonobilul s-a administrat *per oral* în doză de 100 mg/zi/animal, în cantitate de 1,0 ml, timp de 10 zile — pretratament ; 21 zile — administrat concomitent cu tetraclorură de carbon și 10 zile după apariția modificărilor caracteristice hepatitei cronice agresive cirogene.

După sacrificarea animalelor la 21, respectiv 31 de zile de experiment, ficatul prelevat de la fiecare animal a fost fixat în formol 10%, inclus în parafină, iar secțiunile de 7,0 μ colorate cu hematoxilină eozină.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Greutatea animalelor intoxicate cu tetraclorură de carbon a prezentat o scădere semnificativă după 21 zile (de la 205 g la 145 g în medie).

Scăderea semnificativă a greutății corporale s-a observat și la animalele pretratate cu Tonobil timp de 10 zile (de la 220 g la 155 g în medie). Această scădere a greutății a fost mult mai redusă la animalele tratate și intoxicate concomitent timp de 21 zile (de la 215 g la 180 g în medie) (fig. 1).

La animalele tratate cu Tonobil timp de 10 zile, după apariția modificărilor hepatice, greutatea animalelor a rămas practic nemodificată, față de greutatea lor inițială : 230 g, față de 220,5 g (fig. 1).

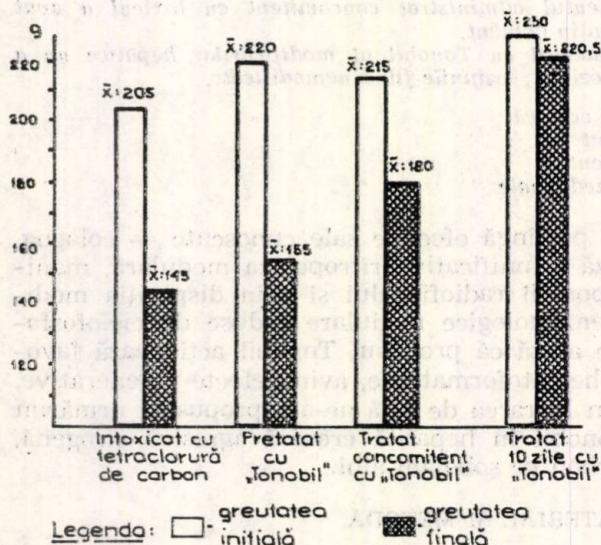


Fig. 1. — Greutatea inițială și finală a animalelor intoxicate cu tetraclorură de carbon și tratate cu Tonobil.

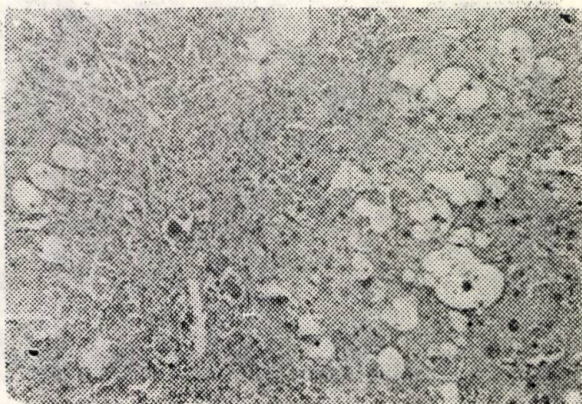
La examenul histologic al ficatului, la animalele intoxicate cu tetraclorură de carbon, s-a pus în evidență un aspect caracteristic hepatitei cronice agresive cirogene: restructurarea parenchimului hepatic, proliferarea accentuată a țesutului conjunctiv, distrofia grasă și vacuo-

lară hepatocitară și infiltrații masive inflamatorii în spațiile porte dilatate și extraportale (fig. 2).

Animalele pretratate timp de 10 zile cu medicamentul Tonobil, înainte de intoxicarea lor cu tetraclorura de carbon, la nivelul ficatului

Fig. 2. — Ficat de șobolan intoxicat cu tetraclorură de carbon, hepatită agresivă cronică cirogenă, cu proliferarea țesutului conjunctiv, distrofia vacuolară hepatocitară, infiltrații inflamatoare masive portale și periportale. Colorație hematoxilină-eozină,

× 200



au prezentat următoarele modificări : proliferarea accentuată a țesutului conjunctiv, distrofie grasă și vacuolară a hepatocitelor cu confluența vacuolelor și infiltrații inflamatorii masive între pseudolobulele hepatice (fig. 3).

După tratamentul aplicat cu Tonobil, în perioada intoxicării animalelor cu tetraclorură de carbon, s-a decelat reducerea accentuată a procesului de fibroză hepatică, concomitent cu scăderea modificărilor distrofice și a infiltrațiilor inflamatorii (fig. 4).

Lotul tratat cu Tonobil timp de 10 zile, după instalarea modificărilor hepatice, caracteristice hepatitei cronice agresive cirogene, la nivelul ficatului a prezentat modificări minime de fibroză și infiltrații în spațiile porte, cu multe hepatocite binucleate (fig. 5).



Fig. 3. — Ficat de șobolan intoxicat, pretratată cu Tonobil, cu proliferarea accentuată a țesutului conjunctiv, distrofia gravă hepatocitară și infiltrații inflamatorii între pseudolobule. Colorație hematoxilină-eozină, × 200.

Pe baza rezultatelor obținute în această lucrare, putem afirma că medicamentul Tonobil de origine vegetală cu acțiune colagogă, coleretică și regenerativă, are efect favorabil în hepatită cronică agresivă cirogenă, indusă cu tetraclorură de carbon, în special după apariția modificărilor

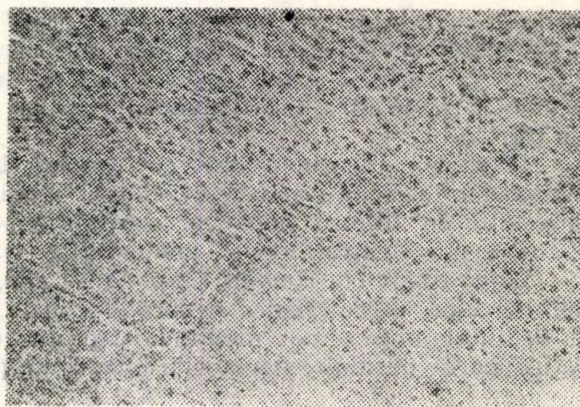
hepatice. Această acțiune pozitivă a fost mai redusă în cazul administrării concomitente a produsului cu tetraclorură de carbon.

Tonobilul administrat înainte de apariția modificărilor hepatice — pretratament —, nu a avut nici un efect pozitiv.



Fig. 4. — Ficat de șobolan intoxicat, tratat concomitent cu Tonobil, cu reducerea procesului de fibroză, distrofie hepatocitară și cu infiltrații inflamatoare în spațiile porte. Colorație hematoxilină-eozină, $\times 200$.

Fig. 5. — Ficat de șobolan tratat ulterior cu Tonobil, cu modificări minime de fibroză și infiltrații în spațiile porte, cu multe hepatocite binucleate. Colorație hematoxilină-eozină, $\times 200$.



CONCLUZII

Medicamentul Tonobil, administrat în doză de 100 mg/zi/animal, timp de 10 zile, are acțiune favorabilă în hepatită cronică agresivă cirogenă, indusă cu tetraclorură de carbon la șobolani albi.

După administrarea concomitentă a medicamentului cu tetraclorură de carbon, timp de 21 zile, rezultatele obținute au fost mai puțin evidente.

Pretratamentul cu Tonobil, nu are efecte favorabile asupra modificărilor hepatice, induse cu tetraclorură de carbon.

BIBLIOGRAFIE

1. PETCU P. — Arch. Pharm., 1969, 9, 680—682.
2. PETCU P., BORDAȘ E., ANDRONESCU ECATERINA, BARBU SILVIA — Farmacia (Buc.), 1984, 2, 87—91.
3. PETCU P., URAY Z., BORDAȘ E., ANDRONESCU ECATERINA — Acțiunea medicamentului Tonobil asupra eritropoiezei medulare, Farmacia (Buc.), 1987, 1, 55—58.

4. PETCU P., BORDAŞ E., URAY Z., ANDRONESCU ECATERINA, ZEIC A. — Modificări medulo-sanguine morfocitochimice induse prin chimioterapie la șobolani tratați cu Tonobil, Farmacia (Buc.), 1987, 3, 129—132.

Articol intrat în redacție la 16.V.1988.

Indicele de clasificare : 616.36—002.2—036.17—085.32—092.9

SUMMARY

E. Bordaș, P. Petcu, Ecaterina Andronescu, A. Zeic — PRELIMINARY DATA ON THE EFFECTS OF "TONOBIL" IN CHRONIC AGGRESSIVE HEPATITIS WITH CIRRHOSIS IN WHITE RATS

The authors have investigated in white rats the effects of Tonobil after inducing aggressive cirrhotogenic chronic hepatitis with carbon tetrachloride. Tonobil was administered by mouth in amounts of 100 mg per day per animal for 10 days before intoxication, for 21 days, in association with carbon tetrachloride, and for another 10 days after the development of changes characteristic for aggressive cirrhotogenic chronic hepatitis. Carbon tetrachloride was given for a period of 21 days in amounts of 0.1 ml per animal per day. Tonobil administered for 10 days after the development of hepatic changes induced with carbon tetrachloride had a positive effect and a significant reduction of the number of lesions occurred. When the drug was given simultaneously with the carbon tetrachloride the effect was less significant. Pretreatment with Tonobil of hepatic changes induced with carbon tetrachloride did not have any positive results.

РЕЗЮМЕ

Е. Бордаш, П. Петку, Екатерина Андронеску, А. Зеик — ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПО ЭФФЕКТУ ЛЕКАРСТВА „ТОНОБИЛ” ПРИ АГРЕССИВНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ У БЕЛЫХ КРЫС

Определена, на белых крысах, действие лекарства *Тонобил* при хроническом агрессивном циррогенном гепатите, введенный четырёххлористым углеродом.

Тонобил администрировался перорально, дозами 100 мг/сутки/животное, в количестве 1,0 мл, в течение 10 дней-предварительное лечение; 21 дней- администрировался одновременно с четырёххлористым углеродом- и 10 дней после появления изменений, характерные хроническому, агрессивному циррогенному гепатиту.

Четырёххлористый углерод администрировался 21 дней, дозами 0,1 мл/сутки/животное.

Тонобил администрирован 10 дней, после появления гепатических изменений, введенный четырёххлористым углеродом, проявил положительный эффект, значительно улучшая раны.

Одновременно администрированное лекарство с токсином дало менее проявительный эффект.

Предварительное лечение Тонобилом гепатических изменений дало положительные результаты, а раны неизменные.

REFERAT

O POSIBILĂ NOUĂ UTILIZARE A D.D.A.V.P. (1-DESAMINO-8-D-ARGININ-VASOPRESIN) ÎN HEMATOLOGIE, Vorlová Z. (Medical Information from Czechoslovakia), Chemapol-Dec., 1986, 23—29

Utilizarea desmopresinei (Adiuretin, DDAVP) în terapia hemofiliei și a bolii Willebrand a fost inițiată după 1968, când s-a stabilit că, pe lângă pronunțata activitate antidiuretică, acest derivat sintetic al vasopresinei, realizat în 1967, exercită o influență asupra formării factorului VIII din sânge.

Alternative terapeutice existente pentru aceste boli (concentratele din derivate de sânge etc.), dar mai ales unele incertitudini asupra mecanismului de acțiune al desmopresinei, au făcut ca indicația majoră a acestuia să rămână inhibarea diurezei în diabetul insipid.

Riscurile pe care, însă, le ridică transmiterea hepatitei virale și a virusului imunodeficienței umane prin preparate de sânge pun în prezent problema reconsiderării eficacității desmopresinei în hematologie.

Investigații destul de recente (Agnelli G. și colab., Lancet, 1983, I, 45; Holmberg L. și colab., New Engl. J. Med., 1983, 309, 816—821) au luat din nou în discuție efectele antihemofilice ale desmopresinei, administrată atât pe cale intravenoasă, cât și intranazală. Aplicarea intranazală ar fi chiar avantajoasă în unele cazuri, dar răspunsul după administrarea i.v. este mult mai sigur (Nilson I. M. și colab., Scand. J. Hematol., 1982, 29, 70—74). În sindromul Willebrand efectele variază în funcție de tipurile acestuia

(I, II A, II B), în formele severe, în care activitatea VIII Ag g este foarte redusă, rezultatele nefiind concludente. Cu rare excepții, la pacienții cu boala Willebrand, s-a putut înlocui cu DDAVP, terapia de substituție cu derivate de sânge.

Desmopresina s-a dovedit utilă și ca hemostatic preventiv în prepararea pacienților înaintea intervențiilor chirurgicale, ca și în extracțiile multiple dentare sau în intervențiile în cavitatea bucală, precum și în formele ușoare de hemofilie, în sîngerările gastro-intestinale, în tonsilectomie (amigdalectomie) sau în intervenții chirurgicale majore. În toate aceste situații există, însă, și anumite procente cu efect parțial sau nul.

Pentru forma ce se administrează intranazal opiniile sînt foarte diferite, fie din cauza modului incorect de dozaj, fie din cauza slabei stabilități a preparatului cu o mare concentrație necesară administrării intranazale, existînd și anumite probleme de farmacocinetică neelucidate definitiv.

Se poate, totuși, considera ca dovedit efectul DDAVP în formele ușoare și moderate ale hemofiliei A și ale bolii Willebrand. În varianta II B a bolii Willebrand, care este rară, în hemofilia A și B severă, concluziile nefiind unanime, se cer cercetări suplimentare.

Lucrarea, semnalînd numeroase cercetări efectuate în acest sens, comentează în parte aspectele acestei noi utilizări a medicamentului, aspectele de amănunt putînd fi căutate în materialul documentar citat (27 referiri bibliografice).

Farm. Silvia Cherecheș

Combinatii complexe ale unor metale divalente cu tiobenzamide N-substituite

Maria Negoiu *, Ioana Șaramet **, S. Neagoe, D. Negoiu

REZUMAT

Lucrarea prezintă obținerea și caracterizarea unor combinații complexe ale Mn(II), Ni(II) și Pt(II) cu liganzi de tipul 4-(arilsulfonil)tiobenzaminelor N-substituite.

Liganzii au fost sintetizați prin reacția amidelor, acizilor. difenilsulfocarboxidici cu P_4S_{10} în mediu de dioxan anhidru.

Combinatiile complexe s-au obținut prin refluxarea soluțiilor etanolice ale liganzilor și sărurilor de Mn(II), Ni(II) și Pt(II). În scopul stabilirii structurii acestor combinații s-au efectuat spectrele în IR, UV-VIS și determinări de conductivitate molară.

Tiourece

Ligand

Metale

Literatura de specialitate este bogată în date privind combinațiile complexe ale unor metale tranziționale cu liganzi conținând atomi de S și N în moleculă (1—5).

Este cunoscut faptul că atomul de sulf având orbitali d vacanți poate forma legături $d\pi-d\pi$ cu metale tranziționale și în special cu cele din plasa B. Tioamidele folosite în prezenta lucrare sînt baze Lewis slabe, conform teoriei lui Pearson (6).

Liganzii care conțin S și N, ca atomi donori, vor avea o comportare similară, cu observația să solubilitatea lor în solvenți nepolari este mai mică decît în cazul compușilor care conțin numai S, așa se explică faptul că și combinațiile complexe obținute sînt puțin solubile în unii solvenți neapoși.

Ideea care a stat la baza alegerii acestor liganzi a fost constatarea că reunirea în aceeași moleculă a două grupări farmacofore, gruparea tioamidică și grupa sulfonică, au ca efect creșterea activității tuberculostatice. Ei au fost testați față de *Mycobacterium tuberculosis*, varietatea H₂₇, observîndu-se o activitate net superioară etionamidei (7).

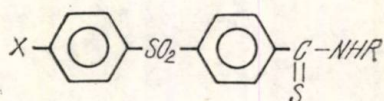
În literatura de specialitate există indicații cu privire la faptul că activitatea tuberculostatică a liganzilor s-ar datora, în principal, acțiunii lor chelatizante fixînd ionii metalici, componenți ai unor enzime și blocînd astfel rolul lor în metabolismul bacilului Koch.

* Institutul Politehnic București, Facultatea de Tehnologie chimică.

** Facultatea de Stomatologie și Farmacie, București.

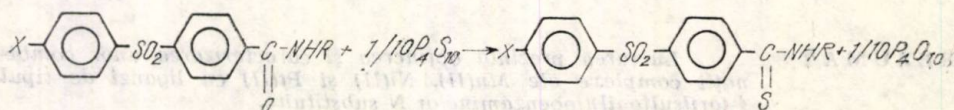
REZULTATE ȘI DISCUȚII

În prezenta lucrare s-au folosit liganzi de tipul 4-arilsulfonil tio-benzamidelor N-substituite (formula 1) :



în care : X = H, Cl, Br ; R = n-C₄H₉ ; -CH₂C₆H₅

Aceștia au fost obținuți prin reacția amidelor acizilor difenil sulfon-carboxilici cu pentasulfură de fosfor, în mediu de dioxan anhidru (formula 2) :



Combi-națiile complexe cu acești liganzi s-au sintetizat prin refluxarea soluțiilor etanclice ale liganzilor și sărurilor Mn(II), Ni(II) și Pt(II) în raport de combinare 1 : 1. Precipitatele formate la răcire sînt filtrate, spălate cu etanol și uscate în exicator de vid.

Rezultatele analizei elementare de C, H și S, efectuate atît pentru liganzi cît și pentru complecși, sînt prezentate în tabelul I.

Date analitice

Tabelul I

Compus	C %		H %		S %	
	teor.	exp.	teor.	exp.	teor.	exp.
C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S ₂	61,23	60,90	5,74	5,66	19,21	18,92
C ₂₀ H ₁₇ NO ₂ S ₂	65,34	64,91	4,66	4,70	17,43	17,02
C ₂₀ H ₁₆ BrNO ₂ S ₂	53,81	53,21	3,61	3,56	14,34	13,98
C ₂₀ H ₁₆ ClNO ₂ S ₂	59,76	59,47	4,01	4,12	15,96	15,68
[MnC ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S ₂ Cl ₂]	44,40	44,20	4,13	4,19	17,60	17,42
[MnC ₂₀ H ₁₇ NO ₂ S ₂ Cl ₂]	48,63	47,98	3,44	3,56	12,91	12,77
[NiC ₂₀ H ₁₇ NO ₂ S ₂ (NO ₃) ₂]	43,62	43,22	3,08	3,12	12,04	11,97
[MnC ₂₀ H ₁₆ BrNO ₂ S ₂ Cl ₂]	41,93	41,07	2,90	2,91	11,27	11,12
[PtC ₂₀ H ₁₆ ClNO ₂ S ₂ Cl ₂]	35,93	35,50	2,39	2,50	10,52	10,31

Compușii sintetizați sînt cristalini, colorați, insolubili în apă, solu-bili în tetrahidrofuran și dimetilformamidă.

În scopul stabilirii structurii noilor combinații s-au efectuat spec-trele în IR, UV-VIS și determinări de conductivitate molară.

Benzile caracteristice principalelor elemente structurale ale mole-culei sînt prezentate în tabelul II.

Grupa tioamidică este caracterizată de prezența unei benzi intense la 3 290—3 350 cm⁻¹, atribuită vibrației de valență a legăturii N—V (ν_{NH}). În cazul combinațiilor complexe această bandă este situată la frecvențe mai scăzute și scade în intensitate, fapt ce confirmă presupunerea că gruparea HNR participă la complexare.

Tioamidele secundare sînt caracterizate, de asemenea, de existența unei benzi atribuită vibrației de valență ν_{C-N} cuplată cu vibrație de deformare δ_{N-H} care în spectrul tioaminelor se află în jur de $1\,515\text{ cm}^{-1}$, conform datelor din literatură. Această bandă intensă în liganzi se regăsește în combinațiile complexe la frecvențe mai mici și de intensitate mai scăzută. Banda datorată vibrației grupării tiocarbonii $\nu_{C=S}$ apare în domeniul $1\,400\text{--}1\,200\text{ cm}^{-1}$.

Tabelul I

Frecvențe caracteristice în IR

Compus	Vibrații ale gr. —C—NHR S		Vibrații ale nucleu- lui benzenic			Vibrații SO ₂		Vibrații C—X
			ν_{C-H}	$\nu_{C=C}$	C—H	ν_{asim}	ν_{sim}	ν_{C-X}
C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S ₂	3295	1517	3080	1600	850	1310	1180	—
C ₂₆ H ₁₇ NO ₂ S ₂	3310	1520	3085	1590	850	1315	1185	—
C ₂₆ H ₁₆ BrNO ₂ S ₂	3350	1515	3090	1585	865	1310	1180	580
C ₂₆ H ₁₆ ClNO ₂ S ₂	3345	1520	3085	1590	860	1310	1175	770
[MnC ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S ₂ Cl ₂]	3280	1510	3080	1595	855	1315	1180	—
[MnC ₂₀ H ₁₇ NO ₂ S ₂ Cl ₂]	3285	1505	3085	1600	850	1315	1180	—
[NiC ₂₀ H ₁₇ NO ₂ S ₂ (NO ₃) ₂]	3285	1490	3090	1590	860	1320	1175	—
[MnC ₂₀ H ₁₆ BrNO ₂ S ₂ Cl ₂]	3270	1495	3095	1585	865	1315	1175	580
[PtC ₂₀ H ₁₆ ClNO ₂ S ₂ Cl ₂]	3270	1510	3080	1600	855	1320	1185	770

În cazul tioamidelor folosite, aceasta este localizată în jur de $1\,290\text{ cm}^{-1}$. Creșterea în intensitate a acestei benzi este explicată prin suprapunerea cu banda produsă de vibrația de valență antisimetrică a grupei SO₂, localizată de asemenea în jur de $1\,290\text{ cm}^{-1}$. În spectrul combinațiilor complexe, această bandă se regăsește la frecvențe mai mari. Toate aceste observații ne permit să acceptăm ideea că atât atomul de S cît și cel de N sînt implicați ca atomi donori în coordinare.

Prezența nucleului aromatic este evidențiată prin benzile cuprinse între $3\,080\text{--}3\,095\text{ cm}^{-1}$ datorate vibrațiilor de valență ν_{C-H} , precum și la $850\text{--}865\text{ cm}^{-1}$ datorate vibrațiilor de întindere ν_{C-H} , caracteristică nucleului aromatic p-substituit.

La frecvențe cuprinse între $1\,600\text{--}1\,580\text{ cm}^{-1}$, benzile de absorbție sînt datorate vibrațiilor de valență $\nu_{C=C}$ din inelul aromatic.

Grupa sulfonil este prezentă în spectru prin benzile de la $1\,310\text{ cm}^{-1}$ produse de vibrațiile de valență antisimetrice ale grupei SO₂ și de la $1\,180\text{ cm}^{-1}$ produse de vibrațiile de valență simetrice ale aceleiași grupe.

Vibrațiile de valență ale legăturii C—Cl și C—Br produc în spectru benzi intense la 770 cm^{-1} și respectiv 580 cm^{-1} , benzi ce nu sînt afectate prin coordinare. Conchidem, pe baza spectrelor IR, că legătura chimică în complexi este realizată prin participarea ambilor donori, de S și N, conținuți în grupa tioamidică.

În continuarea studiului s-au înregistrat spectrele electronice în UV și vizibil. Atribuirea benzilor pentru combinațiile complexe s-a făcut pe baza datelor prezentate de Gray și Ballhausen (8). Principalele benzi de absorbție prezentate atât de liganzi cît și de complexi sînt conținute

În tabelul III. Banda localizată în jur de 250 nm este atribuită tranzițiilor de tip $\pi \rightarrow \pi^*$ ale electronilor din sistemul cromofor complex ce include cele două inele aromatice, grupa SO_2 centrală și substituenții din poziția 4. Banda de absorbție de la 310 nm poate fi atribuită tranzițiilor de tip $\pi \rightarrow \pi^*$ din cromoforul $\text{C}=\text{S}$ tioamidic.

Tabelul III

Benzi de absorbție UV-VIS

Compus	$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$	Atribuiri
$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}_2$	250	$\pi \rightarrow \pi^*$
	310	$\pi \rightarrow \pi^*$ (CS)
[PtC ₂₀ H ₆ ClNO ₂ S ₂ Cl ₂]	410	$^1\text{A}_{1g} \rightarrow ^1\text{E}_g$ ($e_g(\pi^*) \rightarrow b_{1g}(\sigma^*)$)
	440	$^1\text{A}_{1g} \rightarrow ^1\text{B}_{1g}$ ($a_{1g}(\sigma^*) \rightarrow b_{1g}(\sigma^*)$)
	570	$^1\text{A}_{1g} \rightarrow ^1\text{A}_{2g}$ ($b_{2g}(\pi^*) \rightarrow b_{1g}(\sigma^*)$)
$\text{MnC}_{20}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2\text{S}_2\text{Cl}_2$	480	$^6\text{A}_1 \rightarrow ^4\text{T}_1$ (^4G)
	450	$^6\text{A}_1 \rightarrow ^4\text{T}_2$ (^4G)
	430	$^6\text{A}_1 \rightarrow ^4\text{A}_1$, ^4E (^4G)
	390	$^6\text{A}_1 \rightarrow ^4\text{T}_1$ (^4P) $^4\text{T}_2$ (^4D)
	375	$^6\text{A}_1 \rightarrow ^4\text{E}$ (^4D)

În cazul combinațiilor complexe se regăsesc aceste două benzi, deplasate spre lungimi de undă mai mari și în plus apar benzi datorate tranzițiilor de tip d—d. Pentru două din combinațiile complexe sintetizate se observă atribuiri în tabelul III. Banda localizată la 410 nm este datorată tranziției spin permisă d—d, de la termenul fundamental $^1\text{A}_{1g}$ la termenul superior $^1\text{E}_g$, concret de pe orbitala $e_g(\pi^*)$ pe orbitala $b_{1g}(\sigma^*)$. Numărul de la 440 nm a fost atribuit tranziției $^1\text{A}_{1g} \rightarrow ^1\text{B}_{1g}(a_{1g}(\sigma^*) \rightarrow b_{1g}(\sigma^*))$ iar banda mai intensă de la 570 nm tranziției $^1\text{A}_{1g} \rightarrow ^1\text{A}_{2g}(b_{2g}(\pi^*) \rightarrow b_{1g}(\sigma^*))$. Corelarea acestor date cu cele ale lui Ballhausen și Gray permite să se tragă concluzia că, complexii preparați au configurația plan-pătrată aparținând grupului D_4 .

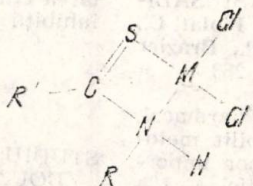
Datele de conductibilitate, prezentate în tabelul IV, pledează pentru formularea acestor combinații ca neelectroliți. Valorile au fost obținute pe soluții 10^{-3}M în tetrahidrofuran.

Tabelul IV

Conductivitatea molară

Compus	Concentrație $\times 10^{-3}\text{M}$	Conductivitate molară
[PtC ₂₀ H ₁₀ ClNO ₂ S ₂ Cl ₂]	0,85	4,5
[MnC ₂₀ H ₁₆ BrNO ₂ S ₂ Cl ₂]	0,64	3,2
[NiC ₂₀ H ₁₇ NO ₂ S ₂ (NO ₂) ₂]	0,52	3,0
[MnC ₂₀ H ₁₇ NO ₂ S ₂ Cl ₂]	0,95	6,5
[MnC ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S ₂ Cl ₂]	0,80	4,2

În concluzie, pe baza datelor prezentate se poate atribui pentru combinațiile complexe nou sintetizate, următoarea formulare (formula 3) :



BIBLIOGRAFIE

1. KENNEDY B. P., LEVER A. B. P. — Can. J. Chem., 1972, 50, 3 488.
2. NEGOIU MARIA, ȘARAMET IOANA — Bul. IPB, 1981, 43, 1, 75.
3. NEGOIU MARIA, ȘARAMET IOANA — Bul. IPB, 1982, 44, 1, 59.
4. NEGOIU D., NEAGOE S., NEGOIU MARIA — Rev. Roum. Chim., 1984, 29, 3, 267.
5. NEGOIU MARIA, ȘARAMET IOANA, KRIZA ANGELA — Bul. IPB, 1987, 49, 1, 55.
6. ARLAND D., CHATT J., DAVIES N. R. — Q. Rev., 1958, 12, 265.
7. ȘARAMET IOANA, COCU F. — Rev. Chimie (Buc.), 1981, 32, 855.
8. GRAY H. B., BALLHAUSEN C. J. — J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 260.

Articol intrat în redacție la 12.IV.1988.

Indicele de clasificare : 615.778.25—015.2 : 615.777.952/959

SUMMARY

Maria Negoiu, Ioana Șaramet, S. Neagoe, D. Negoiu — COMPLEX COMBINATIONS OF SOME DIVALENT METALS WITH N-SUBSTITUTED THIOBENZAMIDES.

The authors describe the obtention, and the characteristics of some complex combinations of Mn(II), Ni(II), and Pt(II) with ligands of N-substituted 4-(arylsulphonyl)-thiobenzamides. The ligands were synthesized by the reaction of diphenylsulphocarboxylic acids with P4S10 in anhydrous dioxane environment. The complex combinations were obtained by refluxing ethanolic solutions of ligands and salts of Mn(II), Ni(II), and Pt(II). In view of establishing the structures of these combinations IR, and UV-VIS spectra were done, and determinations of molar conductivity.

РЕЗЮМЕ

Мария Негою, Иоана Шарамет, С. Нягое, Д. Негою — КОМПЛЕКСНЫЕ КОМБИНАЦИИ НЕКОТОРЫХ ДВУХВАЛЕНТНЫХ МЕТАЛЛОВ С N-ЗАМЕЩЕННЫМИ ТИОБЕНЗАМИДАМИ

В данной работе сообщаются способы получения и характеристика комплексных комбинаций Mn(II), Ni(II) и Pt (II) с лигандами типа 4-(арилсульфонил) N-замещенных тиобензамидов.

Лиганды были синтезированы путем реакции амидов дифенилсульфонкарбоксильных кислот с P4S10 в безводной среде диоксана.

Комплексные комбинации были получены с помощью рефлюксации этаноловых растворов лигандов и солей Mn(II), Ni(II) и Pt(II). В целях установления структуры этих комбинаций изучались спектры в инфракрасном и ультрафиолетовом — VIS излучениях и определялась их молярная проводимость.

REFERATE

FARMACOCINETICA ANTIPIRINEI. COMPARAREA CONCENTRAȚIILOR TOTALE, LIBERE ȘI SALIVARE, Vital Durand D., Piolat C., Soucheleau J., Baltasat P., Brazier J. L., Thérapie, 1988, 43, 263

Vesell și colab. (Clin. Pharmacol. Ther., 1975, 18, 259) au stabilit metodologii de determinare a unor importanți parametri farmacocinetici ($t_{1/2}$, timpul biologic de înjumătățire, volumul aparent de distribuție, și clearance-ul total de eliminare) ai antipirinei în probe de salivă, în scopul evitării prelevărilor sanguine repetate.

Determinările pe probe de salivă par a fi o alternativă pentru studiile clinice, care privesc metabolismul oxidativ al ficatului.

Legarea slabă de proteinele serice, difuziunea salivară pasivă și $pK = 1,4$ a moleculei bazice de antipirină, explică stricta corelare între concentrația salivară (C_s) și concentrația plasmatică totală (C_{pt}) a acestui medicament.

Lucrarea comunică o serie de rezultate obținute prin măsurarea acestor parametri cinetici la 7 subiecți sănătoși. Clearance-ul eliminării antipirinei salivare este comparabil cu acela al antipirinei plasmatice libere, dar superior celui al antipirinei plasmatice totale. Raportul C_s/C_{pt} este superior în faza de absorbție, comparativ cu faza de eliminare. În faza de absorbție, concentrațiile în sângele arterial, care realizează irigarea glandelor salivare, sînt superioare concentrațiilor din sângele venos prelevat pentru dozări. Se subliniază că determinarea parametrilor farmacocinetici ai antipirinei în probele de salivă trebuie limitate la faza de eliminare. Aceasta s-a constatat la toți subiecții supuși testelor la 2 ore după administrarea orală a antipirinei.

Se consideră că studiul permite o precizare a condițiilor în care deter-

minarea antipirinei în salivă ar putea fi utilizată cu siguranță pentru cercetarea clinică a unei inducții sau a unei inhibiții enzimatic.

Farm. Silvia Cherecheș

STUDIU FARMACOCINETIC PENTRU DOUĂ PREPARATE DE ESTRIOL. ADMINISTRAREA PE CALE VAGINALĂ LA FEMEIA LA MENOPAUZĂ, C. Conri, P. Matrot, F. Poudenx, A. Ruffie, G. Ducloux, Prezentat la „Reuniunea Societății Franceze de Terapeutică și Farmacologie Clinică”, Reims, 10 iunie 1988, Thérapie, 1988, 43, 326.

În Franța cca 1,5 milioane femei iau estrogeni pe cale vaginală pentru tulburări trofice secundare menopauzei. Datele farmacocinetice cu privire la estriolul (E_3) administrat pe această cale, paradoxal, sînt puține.

Scopul lucrării este de a studia farmacocinetica a două preparate vaginale de estriol (gelule și cremă) la femei cu menopauză.

Parametrii farmacocinetici ai estriolului liber plasmatic (C_{max} , T_{max} , AUC, $T_{1/2}$) sînt studiate (de la 0—24 ore), după administrare pe cale vaginală a 1 mg estriol (cremă) și a 0,4 mg estriol (gelule) la 2 grupe de câte 6 femei cu menopauză.

Se emit următoarele concluzii:

Estriolul aplicat pe cale vaginală la femeile la care s-a instalat menopauza, este rapid absorbit. Profilele farmacocinetice ale acestor două forme galenice sînt similare. La modul de administrare indicat pentru aceste forme, efectul gonadosupresiv este redus. Rezultatele acestui studiu sînt comparabile cu ale altor 7 studii farmacocinetice disponibile în literatură referitoare la aceste probleme.

Silvia Cherecheș

Adaptarea unei reacții de culoare la determinarea cantitativă a tosilatului de buformin

Irina Predescu, Șt. Moiescu, Marinela Cenușe

Laboratorul de chimie fizică și coloidală,
Facultatea de Stomatologie și Farmacie, București

REZUMAT

În lucrare sînt prezentate rezultatele analizei spectrale în UV și IR efectuate pentru suplimentarea informației privind caracterizarea fizico-chimică a tosilatului de buformin. S-a adaptat reacția de culoare a substanței cu reactivul nitroprusiat de sodiu-fericianură de potasiu pentru determinarea cantitativă a substanței pure și din comprimatele farmaceutice.

*Antidiabetice
Spectrofotometrie*

Buforminul (N. n-butilbiguanidina) și alte două alchilbiguanide: metforminul (dimetilbiguanidina) și fenforminul (fenil-etilbiguanidina) sînt utilizate ca antidiabetice orale.

Clorhidratul de buformin ca și derivatul cu acțiune prelungită, sarea acidului tosilic, prezintă un spectru de acțiune mai larg, comparativ cu derivații de sulfoniluree cunoscuți în tratamentul oral al diabetului și au eficiență terapeutică într-un număr mai mare de cazuri (1, 2, 3). În plus, prezintă și o toleranță digestivă superioară.

Buforminul favorizează utilizarea periferică a glucozei prin creșterea captării și oxidării acesteia din țesutul adipos. Acționează periferic, respectiv asupra țesutului muscular, crescînd permeabilitatea membranei pentru glucoză (4, 5). Pe lângă acțiunea principală asupra metabolismului glucidic, buforminul posedă și o serie de acțiuni secundare: fibrinolitice, antilipidogenă, anticancerigenă, antibacteriană, antivirotică, hipotiroidiană (6—9).

Pentru determinarea cantitativă a clorhidratului sau tosilatului de buformin, substanță pură, din comprimate sau din medii biologice, literatura de specialitate menționează diverse metode: spectrale în UV, vizibil (10—12), fluorimetrice (13), potențimetrice (14), cromatografice în fază gazoasă (15—20).

În lucrare s-a urmărit suplimentarea informației referitoare la caracterizarea din punct de vedere fizico-chimic a tosilatului de butilbi-

guanidină, substanța activă din comprimatele de buformin în vederea instituirii unei noi metode spectrofotometrice de dozare a tosilatului de buformin.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Spectrul în UV a tosilatului de buformin în soluție apoasă prezintă un maxim de absorbție la 227 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}} = 485, 73$). Banda de absorbție cu acest maxim este atribuită formei sale mezomere II și sistemului conjugat III datorat formării punții de hidrogen (fig. 1).

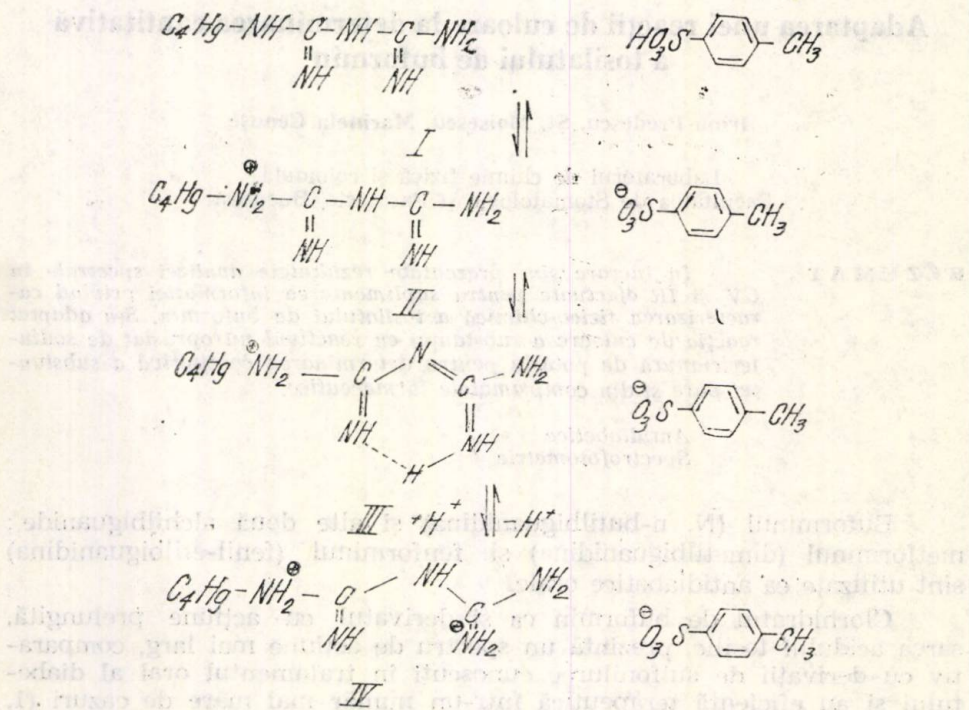


Fig. 1. — Tosilatul de buformin (I), forma mezomă (II) și sistemul conjugat (III).

În mediu acid fixarea unui proton frânează conjugarea și maximum de absorbție este deplasat auxocrom la 208 nm.

Așa cum se observă din figura 2, maximum de absorbție al tosilatului de buformin în soluție apoasă de NaOH n/100 este situat la 225 nm.

În figura 3 este prezentat spectrul în IR al tosilatului de buformin obținut de noi prin tehnica pastilării cu KBr. Spectrul conține benzi la: $336-3340$ ($R-NH-R$), 3200 [γ_{NH} din guanidină], 2930 ($\gamma_{as}CH_3$), 2960 ($\gamma_{s}CH_3$), 1690 (guanidină disubstituită), 1650 ($\nu_{C=N}$ din guanidină), 1590 , 1545 , 1525 , 1490 (ν_{NH} , nucleu aromatic), 1370 ($\delta_{as}CH_3$), 1310 ($\delta_{s}CH_3$), 1310 (ν_{N-C-N}).

Comparând spectrul în IR al tosilatului de buformin, obținut de noi, cu spectrul în IR al clorhidratului de buformin din literatura de specialitate (fig. 4), se constată că în ambele sînt prezente, cu mici deplasări, benzile principale situate la 1370 , 1545 , 1640 cm^{-1} la tosilatul de buformin față de 1378 , 1530 , 1634 cm^{-1} la clorhidratul de buformin.

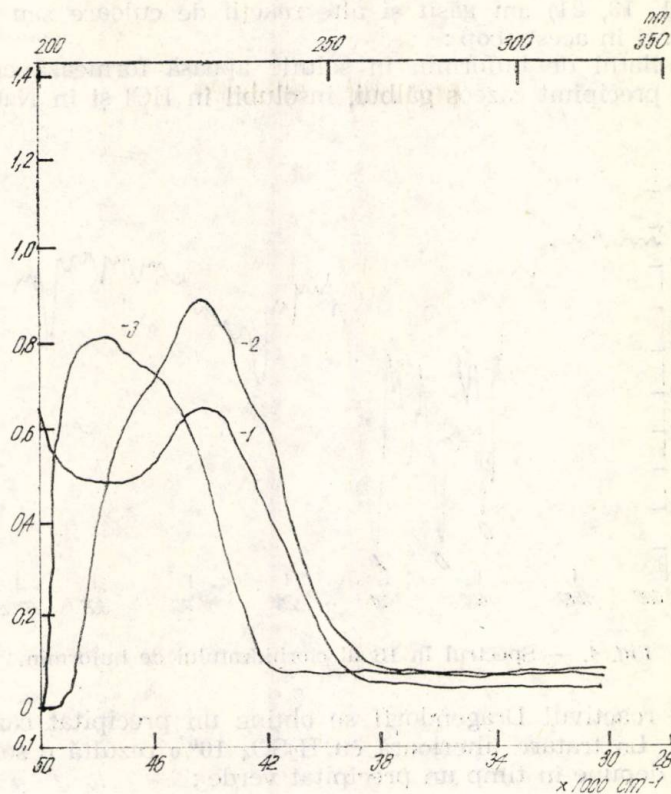


Fig. 2. — Spectrul în UV al tosilatului de bufonin în apă (1), în soluție apoasă de NaOH n/100 (2), în soluție de HCl n/100 (3).

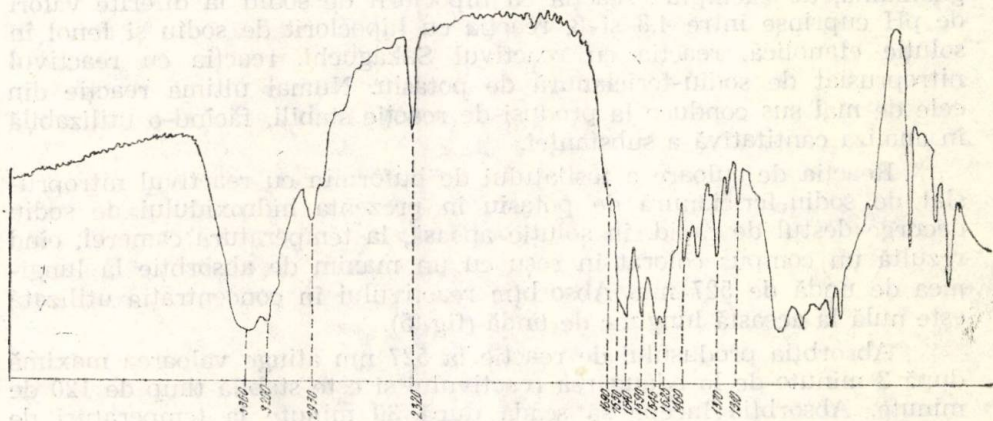


Fig. 3. — Spectrul în IR al tosilatului de bufonin.

Pe lângă reacțiile de identificare descrise în literatura de specialitate (10, 11, 13, 21) am găsit și alte reacții de culoare sau precipitare care pot servi în acest scop :

— tosilatul de buformin în soluție apoasă formează cu reactivul Nessler un precipitat cazeos gălbui, insolubil în HCl și în NaOH diluat ;

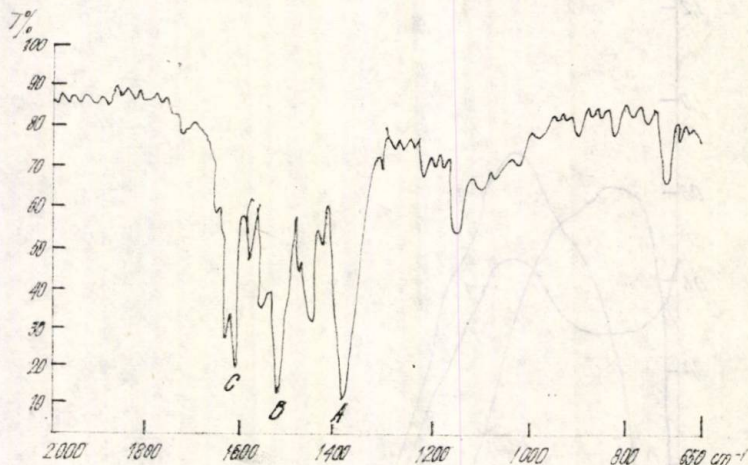


Fig. 4. — Spectrul în IR al clorhidratului de buformin.

— cu reactivul Dragendorff se obține un precipitat cazeos portocaliu-roșcat. La tratare ulterioară cu H_2SO_4 10% rezultă o soluție verde din care se depune în timp un precipitat verde ;

— cu azotat mercurios se formează un precipitat alb ;

— cu acid salicilic și fenol 3% soluția se colorează în brun violaceu ;

— cu soluție de acid tanic 5% rezultă un precipitat galben brun.

S-a testat posibilitatea de aplicare pentru determinarea cantitativă a tosilatului de buformin, a unor reacții de culoare, dintre care unele sînt folosite și în cromatografie pentru identificarea derivaților de guanidină, de exemplu : reacția cu hipoclorit de sodiu la diferite valori de pH cuprinse între 4,8 și 8, reacția cu hipoclorit de sodiu și fenol în soluție etanolică, reacția cu reactivul Sakaguchi, reacția cu reactivul nitroprusiat de sodiu-fericianură de potasiu. Numai ultima reacție din cele de mai sus conduce la produși de reacție stabili, făcînd-o utilizabilă în analiza cantitativă a substanței.

Reacția de culoare a tosilatului de buformin cu reactivul nitroprusiat de sodiu-fericianură de potasiu în prezența hidroxidului de sodiu decurge destul de rapid, în soluție apoasă, la temperatura camerei, cînd rezultă un compus colorat în roșu cu un maxim de absorbție la lungimea de undă de 527 nm. Absorbția reactivului în concentrația utilizată este nulă la această lungime de undă (fig. 5).

Absorbția produsului de reacție la 527 nm atinge valoarea maximă după 3 minute de la adăugarea reactivului și este stabilă timp de 120 de minute. Absorbția începe să scadă după 30 minute la temperaturi de peste 60°C. Reducerea concentrației de NaOH din reactiv determină scăderea stabilității în timp a produsului de reacție.

Metoda a fost aplicată de noi atât la determinarea cantitativă a tosilatului de buformin substanță pură, cât și din comprimate farmaceutice experimentale.

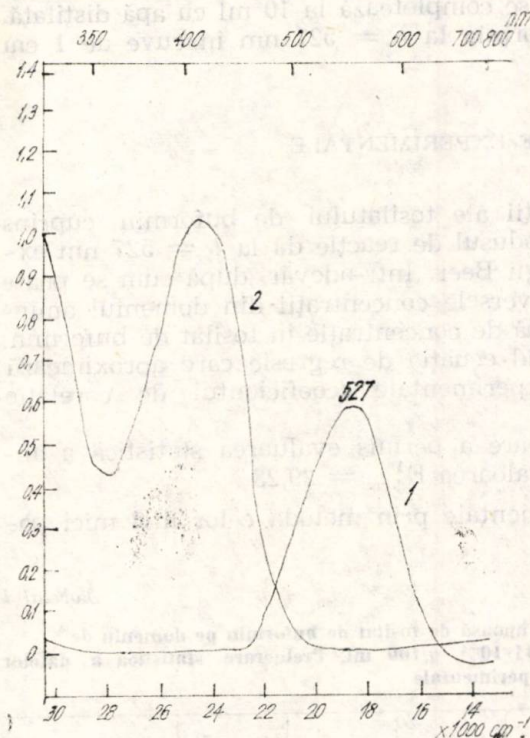


Fig. 5. — Spectrul în vizibil al produsului de reacție (1) și al reactivului (2).

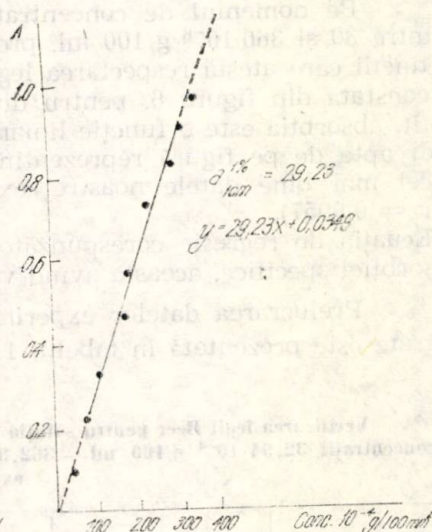


Fig. 6. — Diagrama de verificare a legii Beer pe domeniul de concentrații de la 30 la 360 · 10⁻⁶ g/100 ml.

TEHNICA DE LUCRU

a) Prepararea reactivului

Se realizează un amestec în raport de 1:1:1 din soluții de fericianură de potasiu 10%, nitroprusiat de sodiu 10% și hidroxid de sodiu 10%. Înainte de utilizare se diluează cu apă distilată în raport de 1:9.

b) Determinarea cantitativă a tosilatului de buformin substanță pură.

Se cântărește la balanța analitică o cantitate de aproximativ 0,3 g de tosilat de buformin, se aduce în balon cotat de 100 ml și se completează la semn cu apă distilată.

Pentru o probă se măsoară volume cuprinse între 0,1 și 1 ml din soluția de mai sus, se adaugă 2 ml reactiv și se completează la 10 ml cu apă distilată. După 3 minute se citește absorbția la spectrofotometru la $\lambda = 527$ nm, în cuvă de 1 cm față de apă distilată.

c) determinarea tosilatului de buformin din comprimate farmaceutice.

Se cîntăresc 10 comprimate, se pulverizează, apoi se cîntărește cu precizie o cantitate de aproximativ 0,6 g pulbere. Se agită pulberea 15 minute într-un balon cotat de 100 ml cu 80 ml apă distilată. Se completează la semn și se filtrează. Se măsoară volume cuprinse între 0,4 și 1 ml. Se adaugă 2 ml reactiv și se completează la 10 ml cu apă distilată. După 3 minute se măsoară absorbția la $\lambda = 527$ nm în cuve de 1 cm față de apă distilată.

REZULTATE EXPERIMENTALE

Pe domeniul de concentrații ale tosilatului de buformin cuprins între 30 și $360 \cdot 10^{-6}$ g/100 ml, produsul de reacție dă la $\lambda = 527$ nm extincții care atestă respectarea legii Beer. Într-adevăr, după cum se poate constata din figura 6, pentru diversele concentrații din domeniul amintit, absorbția este o funcție liniară de concentrație în tosilat de buformin, dreapta de pe figură reprezentînd ecuația de regresie care aproximează cel mai bine datele noastre experimentale (coeficientul de corelație $r = 0,9957$).

Ecuația de regresie corespunzătoare a permis evaluarea statistică a absorbției specifice, aceasta avînd valoarea $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 29,23$.

Prelucrarea datelor experimentale prin metoda celor mai mici pătrate este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Verificarea legii Beer pentru soluția apoasă de tosilat de buformin pe domeniu de concentrații $32,94 \cdot 10^{-4}$ g/100 ml — $362,34 \cdot 10^{-4}$ g/100 ml. Prelucrare statistică a datelor experimentale

Nr. crt.	x g/100 ml ($\times 10^{-4}$)	$x - \bar{x}$ ($\times 10^{-5}$)	$(x - \bar{x})^2$ ($\times 10^{-6}$)	y E	$y - \bar{y}$	$(y - \bar{y})^2$	$(x - \bar{x})(y - \bar{y})$ $\times 10^{-6}$	
1	0,00	-1676,12	280,937	0,00	-0,525	0,2756	8799,63	$\bar{x} = 1676,12 \cdot 10^{-5}$
2	32,94	-1346,72	181,365	0,11	-0,415	0,1722	5388,80	
3	65,88	-1017,32	103,494	0,225	-0,300	0,0900	3051,96	
4	97,92	-696,92	48,569	0,33	-0,186	0,0345	1296,27	
5	131,76	-358,52	12,833	0,44	-0,080	0,0064	286,81	$\Sigma (x - \bar{x})^2 =$ $= 1312,50 \cdot 10^{-6}$
6	164,70	-29,12	0,084	0,52	-0,0010	0,0000	0,29	
7	197,64	300,28	9,016	0,63	0,105	0,0110	315,29	$\bar{y} = 0,525$
8	230,80	629,68	39,649	0,73	0,205	0,0420	1290,84	
9	263,52	259,08	91,983	0,82	0,297	0,0882	2848,46	$\Sigma (y - \bar{y})^2 =$ $= 1,1315$
10	296,46	1283,48	166,018	0,93	0,408	0,1664	5256,99	
11	362,34	1947,28	379,189	1,02	0,495	0,2450	9639,03	

$$r = \frac{\Sigma (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\Sigma (x - \bar{x})^2 \Sigma (y - \bar{y})^2}} = 0,9957; \sigma_y = \frac{(y - \bar{y})^2}{n} = 0,320; \sigma_x = \frac{(x - \bar{x})^2}{n} = 1,092 \cdot 10^{-2}$$

$$y = 29,236 \cdot x + 0,03495$$

Comprimatele experimentale de buformin au servit pentru testarea metodei propuse de noi la determinarea substanței active din acest tip de formă farmaceutică. Comprimatele cu greutatea medie de 0,23 g conțin 0,1 g tosilat de buformin (43,47%).

Aplicând tehnica de lucru descrisă anterior, media mai multor determinări a condus la un conținut procentual în tosilat de buformin de 41,5% pentru un comprimat.

Formula aplicată pentru calculul concentrației substanței active

$$C\% = \frac{E \cdot d}{E_1^{1\%} \cdot m}$$

în care :

E = absorbția citită la 527 nm ;

$E_1^{1\%}$ = absorbanța specifică = 29,23 ;

d = diluția ;

m = cantitatea de pulbere de comprimate cîntărită.

Experimentele preliminare au dovedit că excipienții folosiți la prepararea comprimatelor nu interferă la determinarea cantitativă a substanței active.

CONCLUZII

— În lucrare sînt prezentate o serie de date experimentale care suplimentează informația de bază privind caracterizarea fizico-chimică a tosilatului de buformin.

— S-a adaptat reacția de culoare a tosilatului de buformin cu reactivul nitroprusiat de sodiu-fericianură de potasiu la determinarea cantitativă a substanței pure și din comprimatele farmaceutice experimentale.

— Rezultatele obținute atestă aplicabilitatea metodei în analiza cantitativă a tosilatului de buformin.

BIBLIOGRAFIE

1. CLAUS R., MAAS H. — Dtsch. Gesundheit Wes., 1979, 34, 42, 2 083, conf. C.A. 92, 69732g.
2. DeVRIES C. P., Van Der VEEM — Diabetes Res., 1986, 3, 6, 307, conf. C.A. 105, 183731t.
3. MOTHES T., NEUBERT R. — Pharmazie, 1983, 38, 1, 46, conf. C.A. 99, 77y.
4. ROSKE I., WEHL A. — Pharmazie, 1979, 34, 5, 374.
5. REH H. R., RICHTER E. — Pharm. Lab., 1986, 125, 12, 713, conf. C.A. 106, 1345ole.
6. TRAGL K. H., MACHANEK H. — Arzneimittel. Forsch., 1976, 26, 3, 374, conf. C.A. 85, 13723t.
7. ANISIMOV V. N., OSTROUMOVA M. — Biol. Med., 1980, 89, 6, 723, conf. C.A. 93, 88846j.
8. KOLTAI M., BELLINGER K., SZEKERES L. — Arch. Int. Pharm. Ther., 1982, 258, 1, 138, conf. C.A. 92, 120267s.
9. OSEGAWA M., MAKINO H. — Biochim. Biophys. Acta, 1982, 721, 3, 289, conf. C.A. 92 208107a.
10. BECKMANN R. — Ann. N.Y. Acad. Sci., 1968, 148, 820.
11. GARRET E. R., TSAU Y. — J. Pharm. Sci., 1972, 61, 9, 1 404.
12. GARRETT E. R., TSAU Y. — J. Pharm. Sci., 1972, 61, 9, 1 411.
13. BAILEY R. E. — Clin. Biochem., 1970, 3, 23, conf. C.A. 74, 2616g.
14. BAIULESCU G., COȘOFREȚ V., COCU G. — Talanta, 1976, 23, 329.
15. WIKRAMASINGHE M., SHAWS S. — J. Chromatogr. Sci., 1972, 71, 265.
16. ALKALAY D., VOLK J. — J. Pharm. Sci., 1976, 65, 4, 525.
17. De GROOT G., MAES R. A. — J. Anal. Toxicol., 1980, 4, 6, 281, conf. C.A. 96, 14897s.

18. FÜERST W., NEUBERT R., BOEHM W. — Pharmazie, 1984, 39, 6, 401.
19. NEUBERT R., FÜERST W., BERGMANN P. — Pharmazie, 1987, 42, 5, 309.
20. TANABE SHINZO — Anal. Sci., 1987, 3, 1, 69, conf. C.A. 107, 79323t.
21. PIGNARD P. — Ann. Biol. Clin., 1962, 3—4, 325.

Articol intrat în redacție la 15.X.1988.

Indicele de clasificare : 615.747—014.3

SUMMARY

Irina Predescu, Șt. Moiescu, Marinela Cenușe — ADAPTATION OF A COLOR REACTION TO THE QUANTITATIVE MEASURING OF TOSILATE OF BUPHORMYNE

In this work are presented the results of the spectral analysis in UV and IR performed for supplementary information regarding the physical and chemical characterization of tosilate of buphormyne. The color reaction of the substance was adapted to the nitroprussiate of sodium — potassium ferricyanide reactive, in order to measure the quantity of pure substance and that of the pharmaceutical tablets.

РЕЗЮМЕ

Ирина Предеску, Ш. Мойсеску, Маринела Ченуше — АДАПТИРОВАНИЕ ЦВЕТНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ БУФОРМИННОГО ТОСИЛАТА

В работе представлены результаты спектрального анализа в УФ и ИК, осуществленный для дополнения информации по физико-химическому характеризованию бупорфинного тосилата. Принята реакция цвета вещества с реактивом нитропрусиата феррициануры-натрия калия для количественного определения чистого вещества фармакологических таблеток.

Contribuții la studiul cedării *in vitro* a rifampicinei din forme farmaceutice semisolide. Nota I. Cedarea din unguente

Petra Ban, Paraschiva Bărză, Teodora Stanciu, Voichița Rancu, Valerica Balea,
Izabela Botea, Violeta Avram, Elena Mihale, Georgeta Ciucă

Laboratorul disciplinei de tehnică farmaceutică I,
Facultatea de Stomatologie și Farmacie, București

REZUMAT

S-au preparat unguente cu rifampicină în trei baze grase și în patru geluri de macromolecule și s-a studiat comparativ cedarea *in vitro* a substanței active din masa de unguent.

S-a constatat că viteza de cedare este redusă din unghentele în baze grase și destul de mare din cele în baze negrase, cu excepția celui în carbopol 940 4%.

În bazele grase, rifampicina se dizolvă într-o foarte mică măsură, majoritatea se dispersează sub formă de suspensie, iar în celelalte baze se dizolvă în întregime în scheletul gelului.

Rifampicina
Experiență *in vitro*
Unguente

Datorită spectrului larg de acțiune antimicrobiană al rifampicinei (1, 7, 9, 12) și efectelor adverse pe care le poate provoca în urma administrării orale (3, 6, 10, 13, 17, 18), în ultimii ani se întilnesc tot mai multe prescripții magistrale cu rifampicină, sub formă de dispersii lichide sau unguente, destinate aplicațiilor locale.

Pentru afecțiunile pielii sau mucoaselor, când se urmărește o concentrație mare a substanței active într-o anumită zonă, concentrație care se realizează greu în urma administrării orale, sau în cazul tratării pacienților care prezintă tare hepatice sau renale, este aavntajoasă administrarea rifampicinei în unguente, formă care asigură o concentrație suficient de înaltă de antibiotic la locul de acțiune, fără a afecta sensibil restul organismului.

De aceea, în lucrarea de față ne-am propus să studiem comportarea rifampicinei în unguente preparate cu baze din diferite grupe, urmărind mai ales cedarea ei *in vitro* din excipient.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

a. S-au preparat unguente cu rifampicină 2% în următoarele baze :

1. Lanolină anhidră	5 g
Vaselină	95 g
2. Emulgarom	20 g
Vaselină	80 g

Obs. Emulgaromul este constituit din gliceride de semisinteză, preparate din ulei de rapiță hidrogenat.

3. Colesterol	5 g
Vaselină	95 g
4. Carbopol 940	4 g
Sol. conservată la	100 g
Sol. NaOH 10% q.s. la pH 7	
5. Carboximetilceluloză sodică	4 g
Glicerină	10 g
Sol. conservată la	100 g
6. Aerosil	8 g
Sol. conservată la	100 g
7. PEG 400	60 g
PEG 4000	40 g

Prepararea unguentelor s-a efectuat după regulile generale : cele cu baze grase, prin topirea componentelor sterilizate și încorporarea substanței active — bine pulverizate în prealabil — prin triturare cu baza pînă la omogenizare ; cele cu baze hidratate sau hidrofile, prin încorporarea substanței active fin pulverizate în baza semisolidă și amestecarea pînă la omogenizare.

b. S-au determinat caracteristicile fizico-chimice ale preparatelor, după tehnicile indicate în F.R.IX.

c. S-a studiat cedarea *in vitro* a rifampicinei din probele preparate, utilizînd metoda Dempski (4), modificată după următoarea tehnică : se cîntăresc aproximativ 2 g unguent, într-o placă Petri cu diametrul de 4 cm. Placa se acoperă etanș cu o membrană semipermeabilă, menținută în prealabil 24 de ore în apă distilată. Se topește unguentul pe o baie de apă și se răstoarnă placa în așa fel ca masa topită să acopere uniform membrana, apoi se introduce într-un pahar Berzelius mai larg, care conține 50 ml apă distilată, suspendînd placa astfel ca membrana să fie în întregime în contact cu lichidul.

Paharul se încălzește pe o baie de apă la 37°C, menținînd această temperatură pe toată durata determinărilor și agitînd continuu conținutul prin omogenizare.

La intervale de 30 minute, începînd din momentul atingerii temperaturii de 37°, se extrag cîte 4 ml soluție dializată și se măsoară absorbția la 475 nm, după măsurare readucînd soluția în pahar. Apa distilată evaporată pe durata determinărilor se completează pentru a menține volumul de 50 ml constant.

Calculul procentului de rifampicină cedată pînă în momentul extragerii probei de soluție dializată s-a efectuat pe baza absorbției la 475 nm, utilizînd formula :

$$\% \text{ rifampicină cedată} = \frac{a \cdot d}{187 \cdot m}$$

în care : a = absorbția măsurată la 475 nm ; d = diluția (cantitatea de lichid din pahar) ; $187 = a_{1\%}^{1\text{cm}}$ pentru soluția apoasă de rifampicină ; m = cantitatea în grame de rifampicină conținută în masa de unguent cîntărită.

Măsurarea absorbției s-a efectuat cu un spectrofotometru Spekol Carl Zeiss Jena, folosind cuve de sticlă cu grosimea de 1 cm.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Toate probele se prezintă ca mase semisolide, de culoare roșie-portocalie.

Examine la microscop, după o zi de la preparare, rifampicina apare suspendată sau dizolvată în baza de unguent și anume :

- în probele 1 și 5 se observă numai particule suspendate ;
- în probele 2, 3, 6 și 7 rifampicina apare dizolvată parțial în bază, dar se observă și particule suspendate ;
- în proba 4 rifampicina este dizolvată în scheletul gelului.

În figura 1 se prezintă fotografiile efectuate sub microscop, ale celor șapte probe, după opt zile de la preparare.

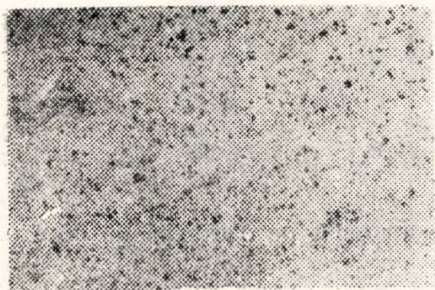


Fig. 1 a



Fig. 1 b

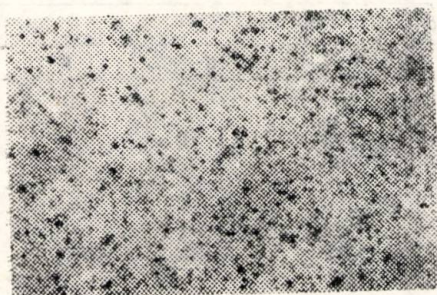


Fig. 1 c

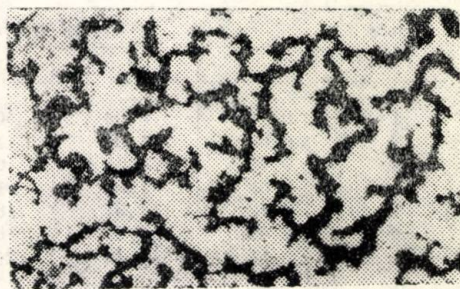


Fig. 1 d

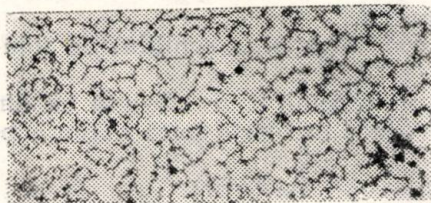


Fig. 1 e



Fig. 1 f



Fig. 1. — Fotografiiile efectuate la microscop ale probelor de unguent, a) proba 1 ; b) proba 2 ; c) proba 3 ; d) proba 4 ; e) proba 5 ; f) proba 6 ; g) proba 7.

Aşa cum se observă din fotografii, în probele 1—3 rifampicina se află foarte puțin dizolvată în bază, în majoritate dispersată sub formă de suspensie; în hidrogeluri este dispersată intim în scheletul gelului, iar în gelul de PEG apare dizolvată aproape în întregime.

Unele proprietăți fizico-chimice ale unguentelor preparate sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Proba nr.	Diametrul particulelor μm	pH	p.t.°C	Viscozitatea cP
1	3—5	5,5	38	217 000
2	3—10	5,5	40	473 000
3	10—20	5,5	36	145 000
4	3—10	6	35	135 000
5	5—20	5	45	136 000
6	3—5	5	47	160 000
7	5—20	5	38	130 000

Cedarea *in vitro* a rifampicinei s-a urmărit pe o durată de 36 ore. Rezultatele sînt prezentate în tabelul II.

Tabelul II

Probe nr.	% rifampicină cedată în timp (ore)					
	1	2	3	4	5	6
1	0,17	0,24	0,27			
2	0,66	1,03	1,22	1,52	1,54	
3	0,48	0,55	0,59	0,61		
4	0,68	1,05	1,33	1,45	1,49	1,52
5	4,13	11,51	18,50	22,06	34,15	39,64
6	2,65	4,43	6,40	8,19	10,00	11,02
7	8,11	18,44	24,73	28,17	30,33	32,29

Reprezentînd grafic variația procentului de rifampicină cedată în funcție de timp, se obțin curbele din figura 2.

În tabelul III se prezintă valorile concentrației la echilibru în soluțiile dializate ale celor șapte probe.

Din examinarea datelor cuprinse în tabelul II se observă că din unguentele în baze grase, cedarea se produce în foarte mică măsură, pe

Tabelul III

Proba nr.	Concentrația la echilibru	
	g %	$\mu\text{g/ml}$
1	0,0002	2
2	0,0014	14
3	0,0005	5
4	0,0013	13
5	0,0297	297
6	0,0084	84
7	0,0174	174

cind din cele hidrofile și hidratate — cu excepția celui în gel de carbo-pol — procentul și viteza de cedare sînt mult mai mari.

La unguentele în baze grase, valorile mici obținute se pot datora lipsei de afinitate a bazei față de membrană. În experiențele noastre am

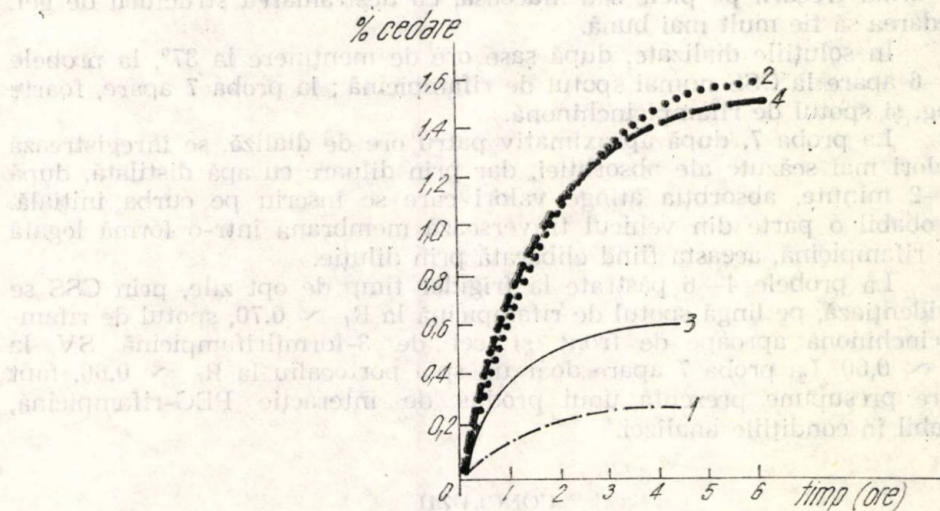


Fig. 2 a

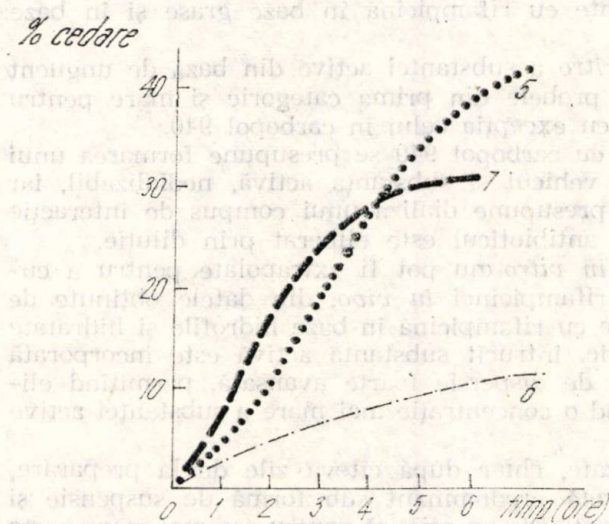


Fig. 2 b

Fig. 2. — Viteza de cedare a rifampicinei din unguente.

constatat că procentul de rifampicină cedată, măsurat prin aceeași metodă, depinde și de sortul comercial de vaselină utilizată. Pentru probele 1—3, cînd s-a folosit vaselină filantă, s-au obținut valori mai mici decît cu un sort cu o consistență mai moale.

La unguentele cu baze hidrofile, viteza mare de cedare în primele ore de contact cu membrana se poate datora interacției rifampicinei cu compuşii macromoleculari, cu formarea de compuşii dializabili. În cazul unguentului în gel de carbopol 940 are loc probabil o interacție puter-

nică între polimer și rifampicină, cu formarea unui compus care nu dializează, concentrația moleculelor libere de rifampicină, care pot traversa membrana, fiind scăzute. Gelul fiind tixotrop și rifampicina apărând la microscop ca fiind dizolvată în scheletul gelului s-ar putea ca *in vivo*, în urma frecării pe piele sau mucoasă, cu destrămarea structurii de gel, cedarea să fie mult mai bună.

În soluțiile dializate, după șase ore de menținere la 37°, la probele 1—6 apare la CSS numai spotul de rifampicină; la proba 7 apare, foarte vag, și spotul de rifampicinchinonă.

La proba 7, după aproximativ patru ore de dializă, se înregistrează valori mai scăzute ale absorbției, dar prin diluare cu apă distilată, după 1—2 minute, absorbția atinge valori care se înscriu pe curba inițială. Probabil o parte din vehicul traversează membrana într-o formă legată de rifampicină, aceasta fiind eliberată prin diluție.

La probele 4—6 păstrate la frigider timp de opt zile, prin CSS se evidențiază, pe lângă spotul de rifampicină la $R_f \approx 0,70$, spotul de rifampicinchinonă aproape de front și cel de 3-formilrifampicină SV la $R_f \approx 0,60$. La proba 7 apare doar un spot portocaliu la $R_f \approx 0,60$, fapt care presupune prezența unui produs de interacție PEG-rifampicină, stabil în condițiile analizei.

CONCLUZII

S-au preparat unguente cu rifampicină în baze grase și în baze hidrofili.

Viteza de cedare *in vitro* a substanței active din baza de unguent este foarte scăzută pentru probele din prima categorie și mare pentru cele din a doua categorie, cu excepția celui în carbopol 940.

În cazul unguentului cu carbopol 940 se presupune formarea unui produs de interacție între vehicul și substanța activă, nedializabil, iar în cazul celui cu PEG se presupune dializa unui compus de interacție PEG-rifampicină, din care antibioticul este eliberat prin diluție.

Deși datele obținute *in vitro* nu pot fi extrapolate pentru a cunoaște exact comportarea rifampicinei *in vivo*, din datele obținute de noi, apreciem că unguentele cu rifampicină în baze hidrofili și hidratate sînt mai eficiente terapeutic, întrucît substanța activă este încorporată în aceste baze într-o stare de dispersie foarte avansată, permițînd eliberarea promptă și asigurînd o concentrație mai mare a substanței active la locul de acțiune.

În bazele grase utilizate, chiar după cîteva zile de la preparare, rifampicina se află dispersată predominant sub formă de suspensie și în mică măsură dizolvată, fapt care nu asigură pentru cea mai mare parte din substanța activă un contact intim cu suprafața tratată și care pledează pentru o acțiune terapeutică mai scăzută.

BIBLIOGRAFIE

1. BALȘ M. G. — *Viata Medicală*, 1969, XVI, 9, 607—611.
2. BAN P., MIHĂILESCU M., POPESCU A. — *Farmacia* (Buc.), 1982, XXX, 1, 1—5.
3. BRODIE M. J. și colab. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980, 27, 6, 810—814, cr. C.A. 93:61741 j.
4. CALIN G., DUMITRIU E., GRIU E., POENARU D., MARIN V. — Comunicare la Sesiunea științifică I.C.S.M.C.F., București, 1980.

5. FURESZ S. — *Antib. Chemother.*, 1970, 16, 1—36.
6. LEVI A. J., KENWRIGHT S. — *Liver Proc. Int. Gstaad Symp.*, 2 nd 1975, cf. C.A. 90:38158 t.
7. MAGGI N., PASQUALUCCI C. R., BALLOTTA R., SENSI P. — *Chemotherapia*, 1966, 11, 285.
8. MAGGI N., FURESZ S., PALLANZA R., PELIZZA G. — *Arzneim. Forsch.*, 1969, 19, 4, 651—654.
9. NITTI V., CATENA E., NINNI A., DiFILIPPO A. — *Arch. Tisiol. Mal. App. Resp.*, 1966, XXII, 11, 867—910.
10. PARK B. K. — *J. Steroid Biochem.*, 1978, 9, 10, 933—936, cf. C.A. 90:50940 k.
11. SCHIATTI P., MAGGI N., SENSI P., MAFFI G. — *Chemotherapia*, 1967, 12, 155—171.
12. SENSI P., MARGALITTI P., TIMBAL M. F. — *Farmaco Ed. Sci.*, 1959, XIV, 146.
13. SENSI O., MAGGI N., FURESZ S., MAFFI G. — *Antimicr. Ag. Chem.*, 1966, 699.
14. STEPHEN K. M. — *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, 9, 11, 51—55, cf. C.A. 90:140378 d.
15. SUBBOTINA N. A., GRYAZNOVA N. S. — *Antibiotiki (Mosc.)*, 1979, 24, 8, 590—597, cf. C.A. 91:133785 k.
16. SUBBOTINA N. A., GRYAZNOVA N. S. — *Antibiotiki (Mosc.)*, 1979, 24, 9, 687—691, cf. C.A. 91, 204187 e.
17. TOKASU NOBUYUKI — *Saishin Igaku*, 1983, 38, 1, 164—168, cf. C.A. 98:191339 y.
18. YAKOVLEVA T. A. — *Byull. Expl. Biol. Med.*, 1983, 96, 10, 59—62, cf. C.A. 100:291 d.

Articol intrat în redacție la 1.X.1988.

Indicele de clasificare : 615.724.8—014.157—092.254

SUMMARY

Petra Ban, Paraschiva Bărză, Teodora Stanciu, Voichița Rancu, Valerica Balea, Izabela Botea, Violeta Avram, Elena Mihale, Georgeta Ciucă — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE DISSOLVING IN VITRO OF RIFAMPICIN IN SEMISOLID PHARMACEUTICAL STATES. NOTE I. DISSOLVING IN OINTMENTS

There have been prepared ointments with rifampicin in three fat bases and in four gels of macromolecules and it was studied comparatively the dissolving in vitro of the active substance in the unguent mass.

It was found that the dissolving speed is reduced in the ointments with fat bases and quite great in those with nonfat bases, excepting that in carbopol 940 4%.

In fat bases the rifampicin dissolves only in a very little extent, the main part being dispersed as a suspension, and in the other bases it dissolves entirely in the gel framework.

РЕЗЮМЕ

Петра Бан, Параскива Бăрзă, Теодора Станчу, Войкица Ранку, Валерика Бăля, Изабела Ботя, Виолета Аврам, Елена Михала, Джорджета Чукă — ВКЛАДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ ОТДАЧИ ИН ВИТРО РИФАМПИЦИНА ИЗ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПОЛУТВЕРДЫХ ФОРМ. ЗАМЕТКА I. ОТДАЧА ИЗ СМАЗИ

Приготовлены смази с рифампицином. трех жирных баз и 4 геля макромолекулях и сравнительно рассмотрена отдача *ин vitro* активного вещества из массы смази.

Установлено что скорость отдачи сокращена из смазях на жирных базах и довольно высокая из нежирных базах, исключая карбопол 940 4%.

В жирных базах, рифампицин растворяется в очень малой степени, большинство диспергируется в виде навеса, а остальные базы растворяются полностью по скелету геля.

RECENZIE

PROBLEME ÎN LEGĂTURĂ CU FARMACODEPENDENȚA ȘI ALCOOLISMUL

Manual destinat agenților comunitari sanitari
și directive pentru aceștia

Organizația Mondială a Sănătății, Geneva, 1987, 39 pag.

Prima parte a manualului este destinată agenților sanitari comunitari implicați în problemele ce privesc farmacodependența și dependența față de alcool. A doua parte cuprinde directivele pentru formarea acestor agenți.

Având în vedere dimensiunile individuale și sociale ale farmacodependenței și alcoolismului, asemenea tuberculozei și altor maladii transmisibile, se cere o înaltă competență, un bagaj serios de cunoștințe pentru a se putea acționa la nivel individual, familial și la nivel de comunitate.

Materialul are ca scop punerea la dispoziția agenților a acelor reguli, care să-i ajute în recunoașterea cazurilor de abuz de droguri sau de alcool, să-i ajute în reducerea numărului de toxicomani și alcoolici.

Abuzul de alcool și droguri creează mari probleme afective și psihologice, tulburări de memorie, o schimbare, o degradare a personalității.

Fiind vorba despre abuzul de droguri, trebuie scoase în evidență acelea care se folosesc pe scară largă în scopul influențării gândirii, afectivității, somnului, apetitului, funcțiilor sexuale, interacțiunii sociale și altor aspecte de comportament. Deși în general alcoolul nu este considerat în rîndul drogurilor, prin dependența pe care o generează consumul repetat de alcool, precum și prin alte aspecte ce derivă de la alcoolism, atenția acordată alcoolismului nu trebuie diminuată. În lista produselor ce produc dependență, în manual sînt incluse :

a) Produsele de tip opiaceu :

- opium și derivații de opiu — morfina, heroina, codeina ;
- opiaceele sintetice — metadona, petidina, meperidina ;

b) Sedativele :

- alcoolul : berea, vinul, băuturile spirtoase ;
- somniferele — barbiturații și cloral-hidratul ;
- anxioliticele — diazepam, clordiazepoxid, meprobamat ;

c) Stimulantele sintetice — amfetamina, dexamfetamina, cocaina ;

d) Derivatele de Cannabis :

- marijuana și altele (cu denumirile specifice fiecărei țări) ;

e) Halucinogenele :

- dietilamida acidului lizergic (L.S.D.), mescalina, penciclidina (P.C.P.) ;

f) Solvenții volatili :

- toluenul, derivații de petrol, aerosolii și altele (cleiul de lipit, lipiciul) ;

g) Alte droguri :

- frunzele de coca, tutunul etc.

Toxicomanii și alcoolicii sînt, în general, depresivi și nervoși, ceea ce are influențe pe plan individual, familial și social.

Modalitățile de acțiune în domeniul dependențelor de droguri și de alcool sînt cuprinse în manual, care este deosebit de util medicilor și farmaciștilor, confrunțați prin natura profesiei cu bolnavi dependenți.

Silvia Cherecheș

Contribuții la studiul cedării *in vitro* a Rifampicinei din forme farmaceutice semisolide Nota II. Cedarea din supozitoare

Petra Ban, Paraschiva Bârză, Teodora Stanciu, Elena Pană, Adriana Rusu

Laboratorul disciplinei de tehnică farmaceutică I,
Facultatea de Stomatologie și Farmacie, București

REZUMAT

S-au preparat supozitoare cu rifampicină în următoarele baze: 1. unt de cacao; 2. masa estarinum BB; 3. masă gelatinoasă.

În bazele grase, rifampicina s-a dispersat preponderent sub formă de suspensie, iar în masa gelatinoasă s-a dizolvat într-o măsură apreciabilă în scheletul gelului.

S-a urmărit cedarea *in vitro* a substanței active din masa de supozitor, printr-o metodă de dializă.

S-a constatat că, în primele șase ore, vitezele de cedare din bazele grase sînt practic egale, iar din masa gelatinoasă este de 2—3 ori mai mare decît din primele.

Concentrația rifampicinei în soluție, după șase ore de dializă, este de 41—45 $\mu\text{g/ml}$ în toate cele trei probe.

Rifampicină
Supozitor
Experiențe *in vitro*

Într-o notă anterioară, am prezentat aspecte privind incorporarea rifampicinei într-o serie de baze de unguent și cedarea ei *in vitro* din aceste baze (1). În nota de față prezentăm rezultatele obținute de noi privind incorporarea și cedarea din unele baze de supozitoare.

Administrarea pe cale rectală a antibioticelor este utilizată pentru tratamentul unor afecțiuni generale, atunci cînd substanța este insolubilă în apă și calea orală nu este abordabilă. Unii autori susțin că antibioticele administrate sub formă de supozitoare se pretează numai la tratamentul infecțiilor locale, întrucît nu se absorb deloc, sau doar foarte puțin prin mucoasa rectală sau vaginală (4). Alți autori însă, au arătat că în cazul administrării rifampicinei sub formă de supozitoare rectale se realizează concentrații plasmatice corespunzătoare ale substanței active, chiar dacă aceste concentrații sînt mai reduse decît cele atinse în urma administrării orale a acelorași doze (2, 3).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

a. S-au preparat supozitoare rectale cu rifampicină în două baze grase — prin modelare manuală — și într-o bază hidrofilă — prin topire și turnare — după următoarele formule :

1. Rifampicină	0,15 g
Unt de cacao	2 g
2. Rifampicină	0,15 g
Masă estarinum BB	2 g
3. Rifampicină	0,15 g
Masă gelatinoasă	2, 4 g

Rifampicina utilizată este substanță pură — Sinerdol — de proveniență I.A. Iași. Pentru toate probele s-a folosit substanță din același flacon.

b. S-au efectuat probele de control fizico-chimic, conform tehnicilor indicate în F.R. IX.

c. S-a urmărit cedarea *in vitro* a rifampicinei din baza de supozitor, folosind tehnica de dializă Dempksi — descrisă în nota precedentă (1) — și măsurând concentrația rifampicinei în soluția dializată prin metoda spectrală, la intervale de 30 de minute.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

a. S-au obținut supozitoare de consistență semisolidă, de culoare roșie-portocalie. La examenul microscopic al masei de supozitor se observă rifampicina dizolvată într-o mică măsură în excipient, cea mai mare parte fiind dispersată sub formă de suspensie, așa cum se observă în fig. 1.

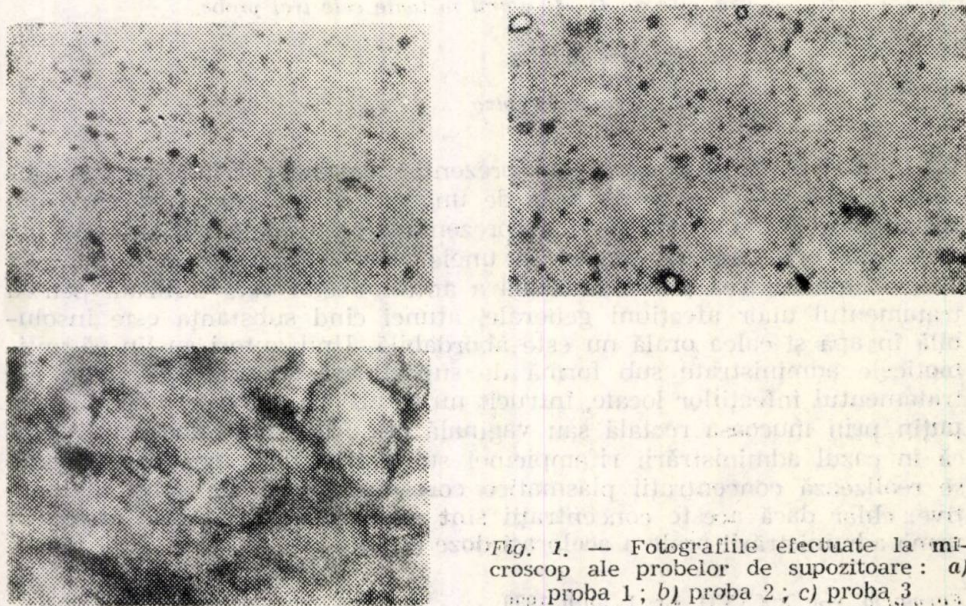


Fig. 1. — Fotografiiile efectuate la microscop ale probelor de supozitoare : a) proba 1 ; b) proba 2 ; c) proba 3.

b. La controlul fizic al supozitoarelor preparate cu baze grase s-au obținut valorile prezentate în tabelul I.

Timpul de deformare s-a măsurat în soluție de clorură de sodiu 26‰, la 37°C.

Tabelul I

Proba nr.	p.t.°C	p. cong.°C	pH	timp de deformare (min.)
1	35	30	5,5	8
2	37	34	5,5	9

c. Urmărirea cedării *in vitro* a substanței active din baza de supozitor s-a efectuat pe un interval de șase ore. Rezultatele sînt prezentate în tabelul II. Concentrația rifampicinei în soluție după șase ore de dializă la 37°C este prezentată în tabelul III.

Tabelul II

Proba nr.	% rifampicină cedată în ore :					
	1	2	3	4	5	6
1	0,41	0,70	1,03	1,24	1,40	1,60
2	0,37	0,62	0,88	1,15	1,40	1,61
3	1,08	1,76	2,78	3,41	3,89	4,20

Tabelul III

Proba nr.	Concentrația de rifampicină în soluție	
	g %	μg/ml
1	0,0041	41
2	0,0044	44
3	0,0045	45

Reprezentînd grafic viteza de cedare a rifampicinei, se obține diagrama din figura 2.

Din examinarea diagramei, se observă că proporția de rifampicină cedată nu atinge o valoare constantă după șase ore de dializă. Din valorile concentrației de rifampicină în soluție dializată se observă că acestea sînt destul de apropiate pentru cele trei probe și încă din prima oră se

ating concentrații de $\sim 10 \mu\text{g/ml}$, iar după cinci ore se ating valori de $\sim 40 \mu\text{g/ml}$. Aceste valori se situează mult peste concentrația activă a rifampicinei *in vivo* — de fracțiuni de $\mu\text{g/ml}$ până la cîteva $\mu\text{g/ml}$ — fapt

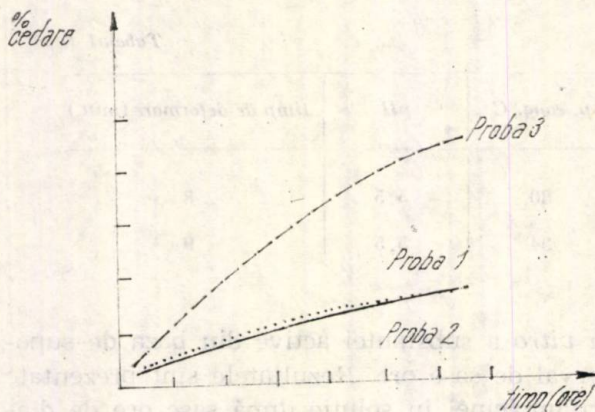


Fig. 2. — Viteza de cedare a rifampicinei din supozitoare.

care ne permite să apreciem că supozitoarele cu rifampicină în toate cele trei baze studiate de noi pot fi eficiente, nu numai în tratamentul infecțiilor locale cu germeni sensibili, dar și în al infecțiilor generale, avînd în vedere capacitatea mare de absorbție a mucoasei rectale.

BIBLIOGRAFIE

1. BAN PETRA și colab. — Farmacia (Buc.), sub tipar.
2. MOLDAVER B. L. — Farmatsiya (Mosc.), 1983, 32, 4, 44—8, cf. C.A. 99:146009 a.
3. PETER ECATERINA, POP C., LASZLO A. — Practica farmaceutică, 1976, 105.
4. TĂUTU N. — Practica farmaceutică, 1970, 2, 129.

Articol intrat în redacție la 1.X.1988.

Indicele de clasificare :

SUMMARY

Petra Ban, Paraschiva Bărză, Teodora Stanciu, Elena Fană, Adriana Rusu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE DISSOLVING IN VITRO OF RIFAMPICIN IN SEMISOLID PHARMACEUTICAL STATES. NOTE II. DISSOLVING IN SUPPOSITORIES

There were prepared suppositories with rifampicin in the following bases: 1. cocoa butter; 2. estarinum mass BB; 3. gelatinous mass.

In the fat bases rifampicin dispersed mainly under the form of suspension, and in the gelatinous mass it has dissolved considerably in the gel framework.

There was studied the dissolving in vitro of the active substance in the mass of the suppository, through the dialysis method.

It was found that, in the first six hours, the dissolving speeds in the fat bases are in fact equal, whereas in the gelatinous mass the dissolving speed is twice, thrice greater than in the first ones.

The concentration of rifampicin in solution, after six hours of dialysis, is of 41—45 $\mu\text{g/ml}$ in all three tests.



СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные работы. Опытные исследования

	<u>Стр.</u>
Г. Мораит, В. Туркулец, Крина Попа, Лауренция Петрониу — Вклады при определении фенилбутазоны в таблетках Фехинизон	1
Лучия Мургу, Д. Добреску, В. Стоическу, Ш. Чилиану, Ралука Бозга — Опытное фармацевтическое исследование новых структур, дериваты окси-бис-бензена и фенокси-ацетик. Аналгетическое, антипиретическое, противовоспалительное действие	9
В. Бота, Александрина Ошан, И. Матхе, Г. Симу, Юлия Ковачи — Полученные результаты при лечении анемии вследствие свинца	15
Екатерина Андронеску, Е. Бордаш, Александрина Сынкрян, П. Петку — Антиинфламаторный эффект продукта „Регопар”	25
Е. Бордаш, П. Петку, Екатерина Андронеску, А. Зеик — Действие лекарства „Тонобил” при экспериментальной циррозы ассоциированный „Регопаром”	29
Е. Бордаш, П. Петку, Екатерина Андронеску, А. Зеик — Предварительные данные по эффекте лекарства „Тонобил” в агрессивной хронической -гепатиты кирогенная у белых крыс	33
Мария Негою, Иоана Шарамет, С. Неагое, Д. Неагое — Комплексные комбинации дивалентных метод с Н-заменимые с тиобенземидами	39
Ирина Предеску, Ш. Моисеску, Маринела Ченуше — Адаптирование реакции окрашения при количественном определении тосилата буформины	45
Петра Бан, Параскива Бырзэ, Теодора Станчу, Войкица Ранку, Валерика Баля, Исабела Ботя, Виолета Аврам, Елена Михале, Джерджета Чукэ — Вклады к исследованию отдачи ин витро рифампицина из фармакологических полутвердых форм. Заметка I. Отдача из смази	53
Петра Бан, Параскива Бырзэ, Теодора Станчу, Елена Панэ, Адриана Русу — Вклады к изучению отдачи ин витро Рифампицина из фармакологических полутвердых форм. Заметка II. Отдача из супозиториях	61

Рефераты

Рецензия

SUMAR

Lucrări originale. Cercetări experimentale

	Pag
Gh. Morait, V. Turculeț, Crina Popa, Laurenția Petroniu — <i>Contribuții la determinarea fenilbutanozei din produsul Fehinizon drajeuri</i>	1
Lucia Murgu, D. Dobrescu, V. Stoicescu, St. Cilianu, Raluca Bozga — <i>Studiu farmacologic experimental al unor structuri noi, derivați de oxi-bis-benzen și fenoxi-acetic. Acțiunea analgetică, antipiretică, antiinflamatoare</i>	9
V. Bota, Alexandrina Oșan, I. Măthé, Gh. Simu, Iulia Kovács — <i>Rezultate obținute în tratamentul anemiei datorate plumbului</i>	15
Ecaterina Andronescu, E. Bordaș, Alexandrina Sincrăian, P. Petcu — <i>Efectul antiinflamator al produsului „Regopar”</i>	25
E. Bordaș, P. Petcu, Ecaterina Andronescu, A. Zeic — <i>Acțiunea medicamentului „Tonobil” în ciroza experimentală asociată cu „Regopar”</i>	29
E. Bordaș, P. Petcu, Ecaterina Andronescu, A. Zeic — <i>Date preliminare privind efectul medicamentului „Tonobil” în hepatita cronică agresivă cirogenă la șobolani albi</i>	33
Maria Negoiu, Ioana Saramet, S. Neagoe, D. Negoiu — <i>Combinații complexe ale unor metale divalente cu tiobenzamide N-substituite</i>	39
Irina Predescu, Șt. Moiescu, Marinela Cenușe — <i>Adaptarea unei reacții de culoare la determinarea cantitativă a tosilatului de busformin</i>	45
Petra Ban, Paraschiva Bărză, Teodora Stanciu, Voichița Rancu, Valerica Bălea, Izabela Botea, Violeta Avram, Elena Mihale, Georgeta Ciucă — <i>Contribuții la studiul cedării in vitro a rifampicinei din forme farmaceutice semisolide. Nota I. Cedarea din unguente</i>	53
Petra Ban, Paraschiva Bărză, Teodora Stanciu, Elena Pană, Adriana Rusu — <i>Contribuții la studiul cedării in vitro a Rifampicinei din forme farmaceutice semisolide. Nota II. Cedarea din supozitoare</i>	61

Referate

Recenzii

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA — sectorul Export-import presă P. O. Box 12-201 Telex 10376, București, Calea Griviței nr. 64-66”.

EDITURA MEDICALĂ



Î. P. Informația c. 1051

Lei 10

E 2159

~~EE~~

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REFERĂLVA

Gys

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

R

1989 -06- 10

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil :

prof. D. GR. CONSTANTINESCU

Redactor responsabil adjunct :

prof. V. STĂNESCU

Secretari responsabili de redacție :

conf. VASILICA ANTONESCU

prof. ȘT. TAMAȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCĂNE-
LEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. D.
ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU
(Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU,
prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), farm. NICULINA POPA,
conf. N. ȚUGHEL, farm. R. VASILIEV

2

APRILIE — IUNIE 1989

CONTENTS

	Page
Matilda Rosetti-Colțoiu, Niculina Mîtreă, I. Feraru, Aurelia Păpureanu — <i>Studies on the effects of certain medicinal drugs on brain biochemistry</i>	65
Petra Ban, Paraschiva Barză, Teodora Stanciu — <i>Contributions to the in vitro study of rifampicin delivery from hydrophilic ointments. Note III.</i>	75
M. Tămaș, Alexandrina Sîncrăian, Daniela Rusu — <i>O-dihydroxyphenolic compounds in Chrysanthemum balsamita L. var. Tanacetoides</i>	83
Madelena Palade, Elena Bădău, Adriana Hirțan — <i>Carotenoids from Equisetum maximum Lam</i>	87
Elisabeta Răcz-Kotilla, Tünde Fábián, G. Răcz — <i>The antagonizing effect of extracts from Penstemon azureus, and P. barbatus (Scrophulariaceae) on hypermotility induced by methylphenidate</i>	93
Engletina Pelegrino, Angela Harles — <i>A method for the quantitative estimation of rutoside from „Sophorae flos”</i>	97
Denisa Mihele, Elena Cristea, Șt. Tămășdan — <i>Testing of experimental granuloma by impulse MNR</i>	101
Viorica Hodișan, Alexandrina Sîncrăian — <i>Triterpenic saponins from Stellaria media (L.) Cyr</i>	105
C. Măruțoiu, C. Sirbu, Alexandrina Cenan, T. Bortos, Mariana Schenker — <i>Separation and identification of N-methylated derivatives of xanthine by thin layer chromatography</i>	111
Aurelia Cristea, Liliana Drăghici — <i>Phytopharmacodynamic studies. Note I. Experimental pharmacodynamic studies on Ocimum basilicum L. species</i>	117
Lucreția Istrățescu Guță — <i>The ascorbic acid contents in plants from the Centrospermatophyta group and in plants from the Teichiospermatophyta group</i>	123

Surveys

Redacția : București, str. Progresului nr. 8-10, Sectorul I - Telefon 13.89.73 - 14.10.71

VOLUMUL XXXVII

APRILIE 2 Iunie

1989

Cercetări privind influența anumitor substanțe medicamentoase asupra biochimismului cerebral

Matilda Rosetti Colțoiu, Niculina Mitrea, I. Feraru, Aurelia Păpureanu

Disciplină de Biochimie, Facultatea de Stomatologie și Farmacie I.M.F. București

REZUMAT

S-a urmărit modul în care biosubstanțe cum sînt : aminoacizii (acidul glutamic, glicocolul, cistena, fenilalanina, triptofanul, histidina), unii efectori biologici (piridoxal-fosfatul), precum și unele medicamente (Piritol și Piracetam) influențează biochimismul cerebral la animalele de experiență.

Parametrii biochimici considerați în mod deosebit adecvați cercetărilor întreprinse au fost : intensitatea oxidărilor celulare, dinamica compușilor fosforilați macroergici, activitatea glutamat decarboxilazei și activitatea colinesterazică din țesutul cerebral.

S-a constatat că toți produșii investigați intensifică oxidoreducerile tisulare și formarea de compuși fosforilați macroergici și diminuează activitatea glutamat decarboxilazei, influența asupra activității colinesterazice fiind mai diferențiată.

Se apreciază că investigarea biochimică este indispensabilă în cercetarea oricăror produși medicamentoși cu acțiune pe sistemul nervos cerebral.

Cerebrum
Biochimie
Medicamente

O mai bună cunoaștere a modificărilor produse la nivel molecular de unele substanțe medicamentoase, care își exercită acțiunea asupra sistemului nervos central, poate contribui la o mai bună înțelegere a complexelor procese care au loc în sistemul nervos central, la o elaborare mai judicioasă a medicamentelor active asupra SNC și de asemenea la o evaluare mai precisă a activității acestor produse farmaceutice.

O serie de parametri biochimici pot fi considerați drept semnificativi pentru activitatea celulei nervoase : intensitatea oxidărilor celulare, dinamice ATP și în general a compușilor adenilici macroergici, aceștia avînd rol de indicatori ai intensității metabolismului cerebral global ;

variațiile glutamat decarboxilazei care pot reflecta echilibrul dintre procesele de excitare și cele de inhibiție; variațiile activității colinesterazice dat fiind că acetilcolina este mediatorul nervos cel mai important.

Experimentările au fost efectuate cu biosubstanțe cum sînt unii aminoacizi ca: acidul glutamic, glicocol, cisteina, fenilalanina, histidina, triptofanul izolate și în amestec (fig. 1).

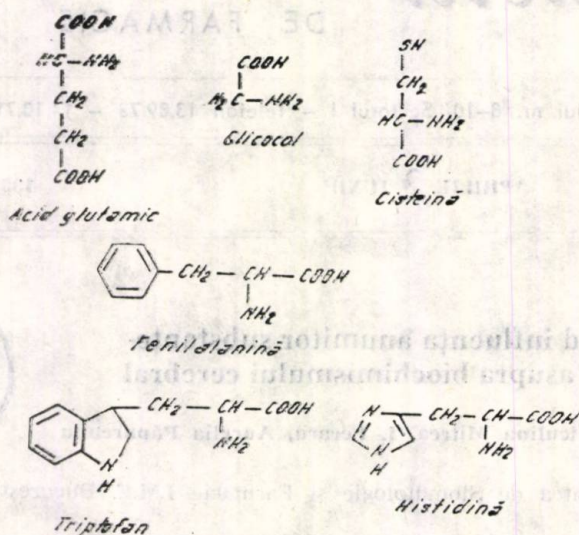


Fig. 1. — Aminoacizii investigați.

S-au extins experimentările la unii efectori biologici cum este piridoxal-fosfatul, ca atare sau asociat cu acidul glutamic precum și la unele medicamente, cum sînt Piritinol și Piracetam, care, prin structura lor, sînt înrudite cu unii biocompuși (fig. 2).

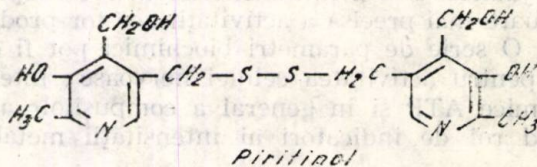
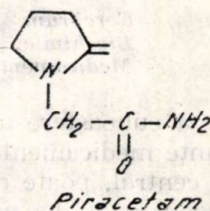
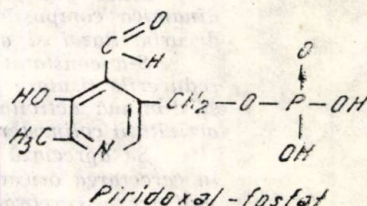


Fig. 2. — Biocompuși investigați.

MATERIAL ȘI METODA

Experimentările au fost făcute pe omogenate de creier de șobolani albi masculi, în greutate de 100—120 g, care au fost tratați în intervale variate de timp cu biocompușii menționați.

Determinarea intensității oxidoreducerilor tisulare s-a efectuat prin metoda clasică Warburg, mediul de reacție conținând glucoză, EDTA, sulfat de magneziu, zaharoză-Tris, tampon fosfat pH 7 omogenat de țesut cerebral 20%.

Determinarea cantității de fosfat incorporată în compuși organici *macroergici* (ATP) s-a făcut prin metoda Fiske-Subarov, determinarea fosfatului incorporat în ATP deducându-se prin diferența dintre cantitatea de fosfat liber existentă la începutul și la sfârșitul experienței.

Determinarea activității glutamat decarboxilazei (L-glutamat-1-carboxilaza, EC. 4.1.1.13). Activitatea glutamat decarboxilazei din omogenatele de țesut cerebral a fost măsurată prin determinarea cantității de acid gamma-aminobutiric (ABA) format în cursul incubării acestor omogenate cu acid glutamic.

Cantitatea de GABA formată s-a separat prin cromatografie ascendentă pe hîrtie, folosind hîrtie Whatman nr. 1, în sistemul de solvenți butanol-acid acetic-apă (4.1.5. în volume), timpul de migrare fiind de 6 ore. Revelarea a fost făcută cu soluție de ninhidrină 0,5% în acetonă iar după uscare 20—25 minute la 80°C eluarea spoturilor s-a făcut cu soluție 0,005% de CuSO_4 în etanol. Citirea extincțiilor s-a făcut la lungimea de undă de 512 nm, cu un spectrocrometru Spekol Carl Zeiss-Jena.

Determinarea activității colinesterazice cerebrale

Determinarea activității colinesterazei s-a făcut prin metoda Woss și Sachsse care se bazează pe reacția de culoare pe care o dă tiocolina rezultată în urma hidrolizei enzimatică a acetilcolinei cu reactivul Ellman (acidul 5,5'-ditio (bis-2-nitrobenzoic). Intensitatea colorației este direct proporțională cu cantitatea de tiocolină rezultată în timpul hidrolizei și corespunde intensității activității enzimatică. Citirea densității optice, s-a făcut la un spectrofotometru VSU-2P, la lungimea de undă de 420 nm.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Consumul de oxigen. Determinarea consumului de oxigen s-a efectuat pe țesut cerebral provenit de la șobolani albi cărora li s-a administrat prin gavaj timp de 4, 8 și 20 de zile acid glutamic (22 mg/kilocorp) cisteină (14 mg/kilocorp) și o asociere conținând acid glutamic, cisteină și glicocol (22 mg, 14 mg și 20 mg/kilocorp).

Consumul de oxigen a fost exprimat în $\text{mm}^3/\text{O}_2/\text{ml}$ omogenate, iar rezultatele sînt prezentate în figura 3.

Din analiza rezultatelor reiese că aminoacizii, izolați și în amestec, au condus la o intensificare considerabilă a oxidoreducerilor cerebrale exprimate prin volumul de oxigen consumat. Această intensificare apare destul de marcată chiar după 4 zile tratament (creștere de 89,7% față de martori) și continuă să crească, dar mai lent în următoarele 20 de zile de tratament (119,8%).

Determinarea consumului de oxigen din țesutul cerebral la șobolani albi tratați prin gavaj timp de 4, 8 și 20 de zile cu piridoxal-fosfat (PLP)

în doze de 7 mg/kilocorp precum și cu o asociere conținând piridoxal fosfat și acid glutamic (7 mg și 22 mg/kilocorp) a condus la rezultatele prezentate în figura 4.

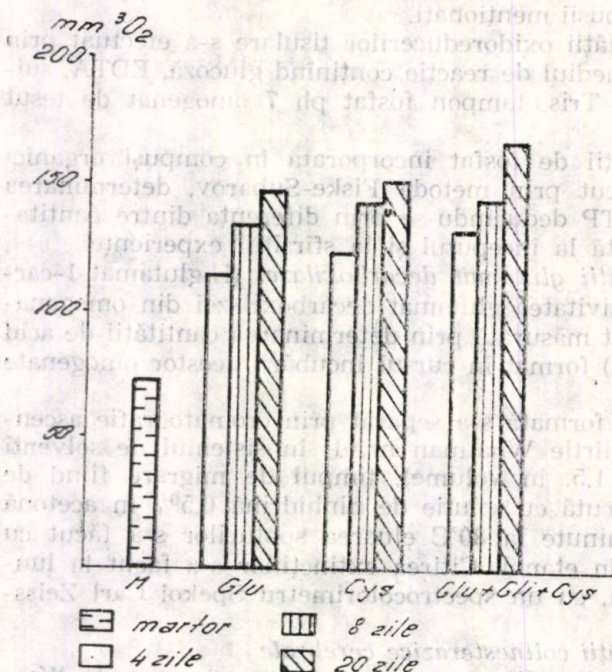


Fig. 3. — Consumul de oxigen din țesutul cerebral (mm³ O₂/ml omogenat 20%) la șobolani albi în urma administrării timp de 4, 8 și 20 zile de acid glutamic (22 mg/kilocorp), cisteină (14 mg/kilocorp) și asociere de acid glutamic, cisteină și glicocol (22 mg, 14 mg și 20 mg/kilocorp).

Se remarcă faptul că piridoxal-fosfatul determină o creștere a consumului de oxigen care se accentuează considerabil la asocieră cu acid glutamic.

Creșteri mari ale consumului de oxigen pînă la 162,20% și respectiv pînă la 176,20% față de martori s-au obținut în cazul administrării timp de 4, 8 și 20 de zile de Piracetam (25 mg/kilocorp) și de Piritinol (8 mg/kilocorp) așa cum reiese din figura 5.

Formarea de fosfat macroergic (ATP). Intensitatea formării de ATP și în general de compuși adenilici macroergici exprimată în μ moli fosfat înglobat în legături fosfat macroergic în urma administrării timp de 4, 8 și 20 de zile de acid glutamic (22 mg/kilocorp), cisteină (14 mg/kilocorp) și a unei asocieri de acid glutamic cisteină și glicocol (22 mg, 14 mg și 20 mg) este prezentată în figura 6.

Din analiza acestor rezultate reiese că administrarea de acid glutamic, cisteină precum și asocierea de acid glutamic, cisteină și glicocol intensifică considerabil formarea de compuși fosforilați macroergici.

Și administrarea de piridoxal-fosfat (7 mg/kilocorp), dar mai ales piridoxal-fosfat asociat cu acid glutamic, conduce la intensificări accentuate ale formării de fosfat (fig. 7).

Efectul este foarte marcat și apare din primele zile și la administrarea de Piracetam (25 mg/kilocorp) și de Piritinol (8 mg/kilocorp) (fig. 8).

Data fiind corelarea la nivel celular și molecular a proceselor de oxidare cu cele de fosforilare, observațiile făcute sînt perfect concordante.

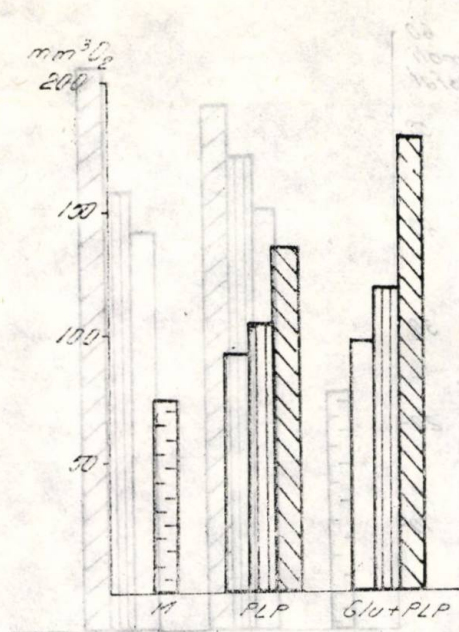


Fig. 4. — Consumul de oxigen din țesutul cerebral ($\text{mm}^3 \text{O}_2/\text{ml}$ omogenat 20%) la șobolani albi în urma administrării timp de 4, 8 și 20 zile de piridoxal fosfat (PLP) (7 mg/kilocorp) și de acid glutamic (22 mg/kilocorp) asociat cu PLP (7 mg/kilocorp).

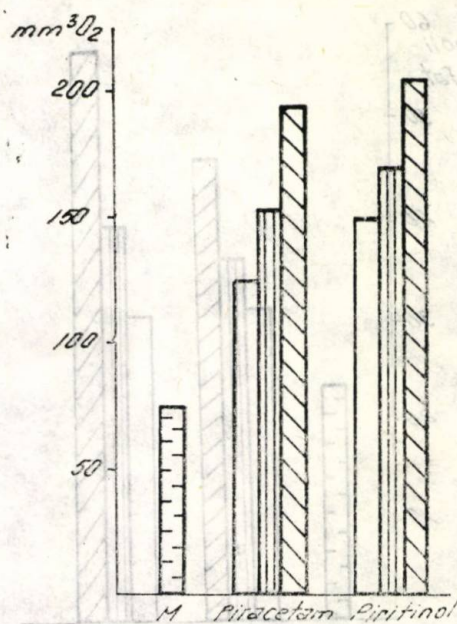


Fig. 5. — Consumul de oxigen din țesutul cerebral ($\text{mm}^3 \text{O}_2/\text{ml}$ omogenat 20%) la șobolani albi în urma administrării timp de 4, 8 și 20 zile de Piracetam (25 mg/kilocorp) și Pirithinol (8,5 mg/kilocorp).

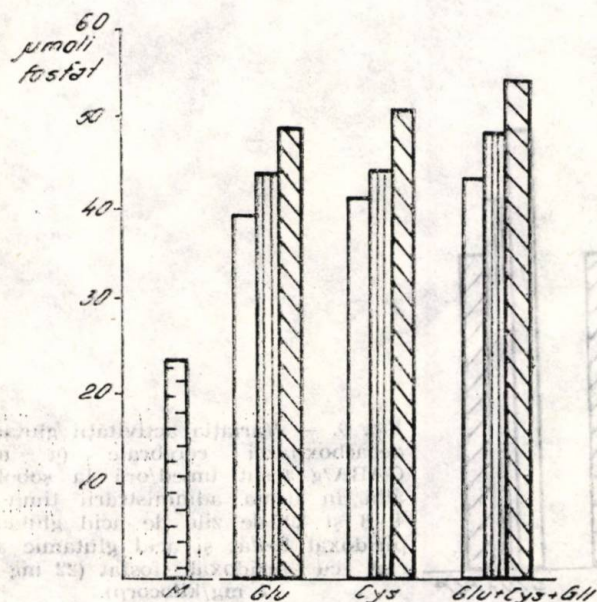


Fig. 6. — Dinamica formării de fosfat macroergic din țesutul cerebral (μmoli fosfat/ml omogenat 20%) la șobolani albi în urma administrării timp de 4, 8 și 20 zile de acid glutamic (22 mg/kilocorp), cisteină (14 mg/kilocorp) și asociere de acid glutamic, cisteină și glicocol (22 mg, 14 mg și 20 mg/kilocorp).

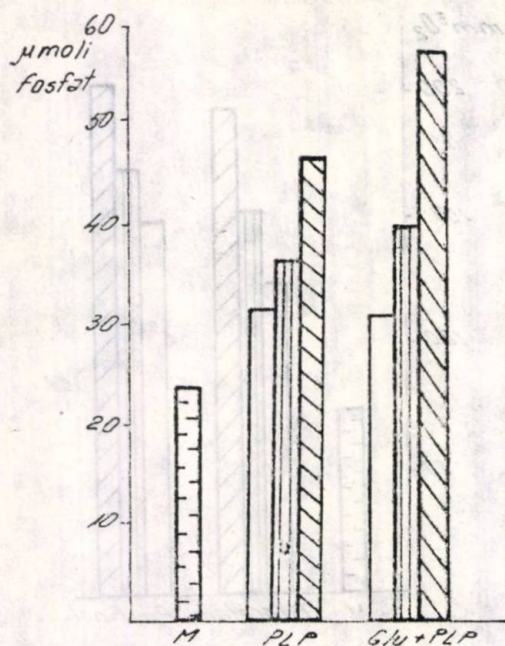


Fig. 7. — Dinamica formării de fosfat macroergic din țesutul cerebral ($\mu\text{moli fosfat/ml}$ omogenat 20%) la șobolani albi în urma administrării timp de 4, 8 și 20 zile de piridoxal fosfat (PLP) (7 mg/kilocorp) și de asociere PLP și acid glutamic (22 mg și 7 mg/kilocorp).

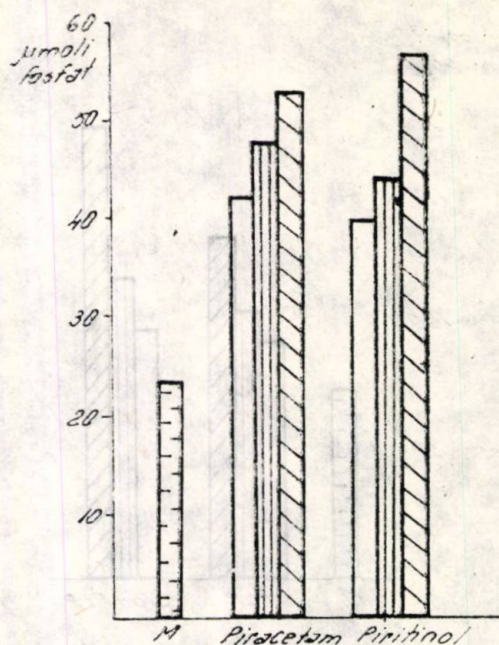


Fig. 8. — Dinamica formării de fosfat macroergic din țesutul cerebral ($\mu\text{moli fosfat/ml}$ omogenat 20%) la șobolani albi în urma administrării timp de 4, 8 și 20 de zile de Piracetam (25 mg/kilocorp) și Pirithinol (8,5 mg/kilocorp).

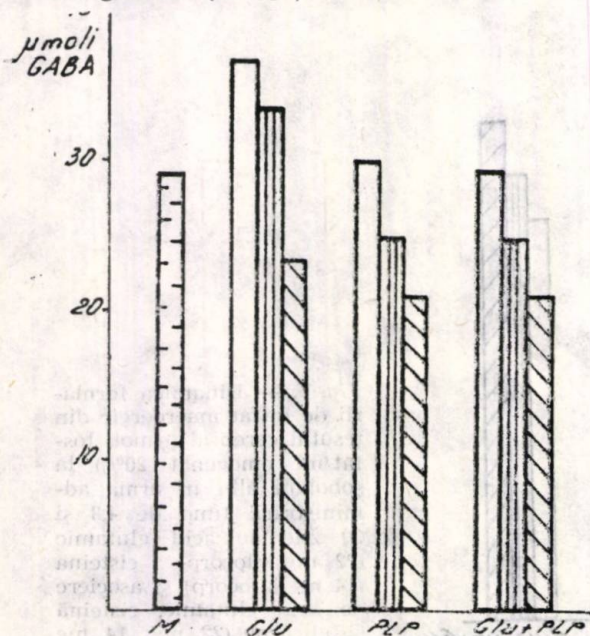


Fig. 9. — Variația activității glutamat decarboxilazei cerebrale ($\mu\text{moli GABA/g}$ țesut umed/oră) la șobolani albi în urma administrării timp de 4, 8 și 20 de zile de acid glutamic, piridoxal fosfat și acid glutamic asociat cu piridoxal fosfat (22 mg și 7 mg/kilocorp).

Activitatea glutamat decarboxilazei. Într-o altă serie de experiențe au fost urmărite variațiile activității glutamat decarboxilazei cerebrale la administrarea de compuși biologici activi.

În figura 9 este prezentată variația activității glutamat decarboxilazei cerebrale exprimată în μ moli GABA/g țesut umed/oră, la șobolani albi în urma administrării prin gavaj timp de 4, 8 și 20 de zile de acid glutamic (22 mg/kilocorp), piridoxal fosfat (7 mg/kilocorp) și o asocieră de acid glutamic cu piridoxal fosfat (22 mg și 7 mg/kilocorp).

Din analiza rezultatelor prezentate în figura 9 reiese că activitatea glutamat decarboxilazei scade, fenomen mai accentuat după 20 de zile de administrare (cu 33,1% față de martori). În consecință, se poate aprecia că la administrarea biocompușilor menționați procesele de excitație predomină asupra celor de inhibiție. Numai la administrarea de acid glutamic se observă inițial o creștere a activității enzimei urmată apoi de o depresie destul de semnificativă.

Și în cazul administrării timp de 4, 8 și 20 zile de Piracetam (25 mg/kilocorp) și de Piritinol (8 mg/kilocorp) se observă scăderi ale activității glutamat decarboxilazei dependent de timpul de administrare. Astfel după 20 de zile de tratament se constată scăderi de 34,1% și respectiv 42,8% față de martorii netratați (fig. 10).

Activitatea colinesterazică cerebrală. Variațiile activității colinesterazice din creier, exprimate în μ moli grupări SH/g/minut, la șobolani în urma administrării prin gavaj timp de 10 și 20 zile de fenilalanină (Phe), histidină (His.), triptofan (Trp), acid glutamic (Glu) și cisteină (Gys) (în doze de 100 mg/kilocorp) precum și de piridoxal fosfat (7 mg/kilocorp) au condus la rezultatele prezentate în figurile 11 și 12.

Din analiza acestor rezultate reiese că administrarea de aminoacizi influențează diferențiat activitatea colinesterazică. Cu excepția triptofa-

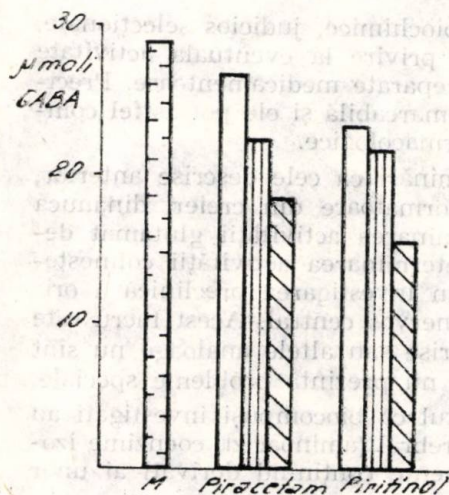


Fig. 10. — Variația activității glutamat decarboxilazei cerebrale (μ mol GABA/g țesut umed/oră) la șobolani albi în urma administrării timp de 4, 8 și 20 de zile de Piracetam (25 mg/kilocorp) și Piritinol (8,5 g/kilocorp).

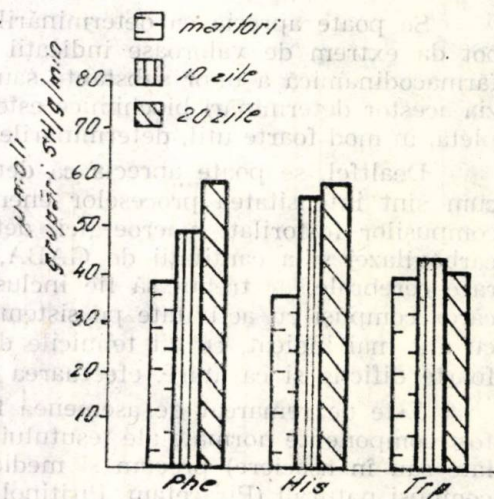


Fig. 11. — Variațiile activității colinesterazice din creier (μ moli grupări SH/g/min) la șobolani albi în urma administrării timp de 10 și 20 de zile de fenilalanină, histidină și triptofan (doze 100 mg/kilocorp).

nului care nu determină o modificare semnificativă a activității colinesterazice, toți ceilalți aminoacizi au determinat creșteri mai mari sau mai mici ale acesteia. Acidul glutamic și cisteina u fost aminoacizii care au produs o intensificare considerabilă a activității colinesterazice (cu 126,6% și respectiv 159% față de martor după 20 zile de tratament).

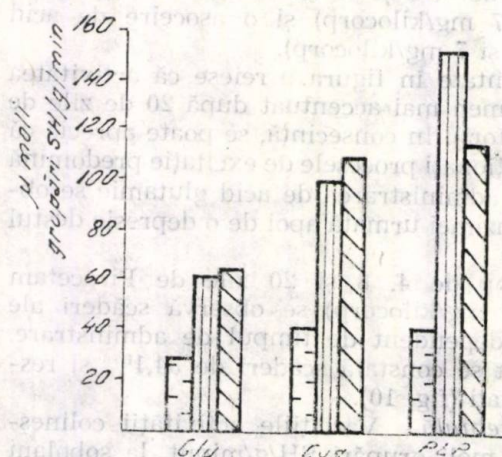


Fig. 12. — Variațiile activității colinesterazice din creier (μmoli grupări SH/g/min) la șobolani albi în urma administrării timp de 10 și 20 de zile de acid glutamic, cisteină (doze 100 mg/kilogram) și piridoxal fosfat (7 mg/kilogram).

Piridoxal fosfatul a determinat o rapidă și intensă creștere a activității colinesterazice cerebrale (245% față de martor după 10 zile de tratament), care se menține ridicată pe toată durata administrării.

În ansamblu, se observă acțiunea complexă a biocompușilor asupra biochimismului cerebral.

Se poate aprecia că determinările biochimice, judicios selecționate, pot da extrem de valoroase indicații cu privire la eventuala activitate farmacodinamică a unor substanțe sau preparate medicamentoase. Precizia acestor determinări biochimice este remarcabilă și ele pot astfel completa, în mod foarte util, determinările farmacologice.

Dealtfel, se poate aprecia că determinări ca cele descrise anterior, cum sint intensitatea proceselor energoformatoare din creier, dinamica compușilor fosforilați macroergici, determinarea activității glutamat decarboxilazei și a cantității de GABA, determinarea activității colinesteraze cerebrale, ar trebui să fie incluse în investigarea preclinică a oricărui compus cu activitate pe sistemul nervos central. Acest lucru este cu atât mai indicat, cu cât tehnicile descrise sau altele analoge nu sint foarte dificile și ca atare, efectuarea lor nu prezintă probleme speciale.

Este de remarcă de asemenea faptul că biocompuși investigați au fost componente normale ale țesutului cerebral (aminoacizi, coenzime izolate sau în asociere) precum și medicamente conținând derivați ai unor compuși naturali (Piracetam, Piritinol).

Activitatea lor considerabilă constituie un indiciu în plus că o deplasare a delicatelor echilibruri biologice, în sensul impus de unele necesități terapeutice, poate fi realizat cu biocompuși sau derivați ai acestora pentru care toleranța organismului este mai mare și implicit efectele adverse mai reduse.

CONCLUZII

1. În lucrarea prezentată s-a urmărit modul în care biocompuși cum sînt, acidul glutamic, cisteina, histidina, triptofanul, piridoxal fosfatul, izolați sau în diverse asocieri influențează unii parametri biochimici ai țesutului cerebral.

2. Au fost urmărite și efectele produse la nivel molecular de unele medicamente cum sînt Piracetam și Piritinol.

3. Parametrii investigați au fost: intensitatea oxidoreducerilor tisulare, dinamica compușilor fosforilați macroergici, activitatea glutamat decarboxilazei, activitatea colinesterazei cerebrale.

4. S-a constatat că toți produși investigați intensifică oxidoreducerile tisulare și formarea de compuși fosforilați macroergici și diminuează activitatea glutamat decarboxilazei, influența asupra activității colinesterazei fiind mai diferențiată.

5. Se apreciază că investigarea biochimică este indispensabilă în cercetarea oricăror produși medicamentoși cu acțiune pe sistemul nervos central.

BIBLIOGRAFIE

1. BERNE ROBERT M. — The role of Adenosine in the Regulation of Coronary Blood Flow, *Circul. Res.*, 1980, 47, 6, 807—812.
 2. BERTRAND G., CHAPAL J., LOUBATHIERES MARIANI M. M. — Potentiating synergism between adenosine diphosphate or triphosphate and acetylcholine on insulin secretion, *Am. J. Physiol.*, 1986, 251, 1, 416—421.
 3. CAVALLINI D. — Reaction of pyridoxal-5'-phosphate with glutamic acid, *Experientia*, 1980, 36, 910—913.
 4. CHAPAL J., LOUBATHIERES MARIANI M. M. — Effects of phosphate modified adenosine nucleotide analogues on insulin secretion from perfused rat pancreas, *Br. J. Pharmacol.*, 1981, 79, 105—110.
 5. GOLDSMAN C. B., GARBER K. C., MARSHALL, BIELAJEW C. — -6-Hydroxydopamine treatment enhances excitation of cultured cerebellar neurons by glutamate, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1986, 64, 1335—1339.
 6. JONES C. E. — Neurotransmitters in the cerebral cortex, *J. Neurosurg.*, 1986, 65, 135—153.
 7. STRANG R.H.C. — A method for the isolation and estimation of GABA, glutamate and glutamine, *J. Neurochim.*, 1975, 25, 27—34.
 8. SMALL N. A., HOLTON J. B., ANCILL R. J. — In vitro inhibition of serotonin and gammaaminobutyric acid synthesis in rat brain by histidine metabolites, *Brain Res.*, 1980, 29, 55—62.
 9. VERBERT ANDRÉ, RÉNE CACAN — Description d'un procédé électrophorétique de séparation de l'AMP cyclique de ses métabolites. Application à la détermination de l'activité adénylcyclasique, *Biochimie*, 1972, 54, 1491—1492.
- Articol intrat în redacție la 8.XI.1988.

Indicele de clasificare: 615—06:616.831—008.9

SUMMARY

Matilda Rosetti-Colțoiu, Nicolina Mitrea, I. Feraru, Aurelia Păpureanu — STUDIES ON THE EFFECTS OF CERTAIN MEDICINAL DRUGS ON BRAIN BIOCHEMISTRY.

The authors have investigated the effects on the brain biochemistry of experimental animals of various substances, including aminoacids such as glutamic acid, glycolic acid, cysteine, phenylalanine, tryptofan, and histidine, biological effectors, such as pyridoxal-phosphate, and also certain medicinal drugs, such as Piracetam and Piracetam. The biochemical parameters that have been considered as particularly useful for this type of research were the following: intensity of cellular oxidative processes, dynamics of phosphorylated macroergic compounds, activity of glutamate-

decarboxylase, and the cholinesterase activity in the brain tissue. It was noted that all the compounds that were evaluated have intensified the cellular oxydoreduction processes, and the formation of macroergic phosphorylated compounds, and that they lower the activity of glutamate-decarboxylase. The influence on the cholinesterase activity is more differentiated. It is estimated that the biochemical study is indispensable in the research of medicinal substances exerting effects on the cerebral tissue.

РЕЗЮМЕ

Матилда Росетти Колцою, Никулина Митря, И. Ферару, Аурелия Пэпуряну —
УССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЛИЯНИЮ НЕКОТОРЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ
ВЕЩЕСТВАХ НА ЦЕРЕБРАЛЬНОМ БИОХИМИЗМЕ

Преследовалось способ при котором биовещества как: аминокислоты (глутаминовая кислота, гликокол, цистейна, фамилаламина, триптофан, гистидина), некоторые биологические эффекторы (пиридоксальфосфат) а также и некоторые лекарства (Пиритинол и Пирацетам) влияют на церебральном биохимизме экспериментированных живот.

Биохимические параметры особенно считающимися соответствующими для осуществления исследования следующие: интенсивность ячеек оксидациях, динамика макроорганических фосфорилатных соединений, действие глутамата декарбоксилазы и действие холинестеразы из церебральной ткани.

Обнаружилось что все исследованные продукты интенсифицируют тисулярные окисокращения и формирование макроергичных фосфорилатных соединений и уменьшает действие глутамата декарбоксилазы, влияние на действие холинестеразы более дифференцированная.

Считается что биохимическое исследование необходимое при исследовании любых медикаментозных продуктов с действием на церебральной нервной системы.

REFERAT

UN MODEL. SPATIAL-TEMPORAL
DE ACTIVARE CELULARĂ, Daniel
L., Alkon, H. Rasmussen, Science,
1988, 239, 998

Modelul de față implică Ca^{2+} , sistemul inositol-lipidic și proteinkinaza C pentru a explica: secreția endocrină, neurotransmisia, proliferarea celulară ca și capacitatea de răspuns mărită care durează mai mult decât stimulii inițiali (așa-numita „memorie celulară”).

Modelul are la bază o serie de principii dintre care menționăm:

a) Ca^{2+} acționează ca mesager într-un domeniu celular submembranar;

b) Ca^{2+} interacționează cu un alt mesager, diacil-glicerolul sau AMPc pentru a genera răspunsuri celulare susținute;

c) Când Ca^{2+} interacționează cu alt mesager secund în acest domeniu restrins, el poate activa celula pentru un timp îndelungat;

d) Evenimentele moleculare care stau la baza fazei inițiale și susținute a răspunsului celular diferă;

e) Sistemul legat de proteinkinaza C furnizează un mecanism prin care o

creștere în capacitatea de răspuns a celulei la un stimul este manifestă după o expunere anterioară la primul mesager.

Unul din exemplele date de autori se referă la creșterea capacității de răspuns a celulei endocrine după expunerea la stimuli specifici. Când celulele insulelor pancreatice sînt expuse la glucoză sau celulele cortico-suprarenale glomerulare sînt expuse la angiotensina II pentru o perioadă de 20 sau de mai multe minute și agonistul este apoi îndepărtat, răspunsul scade rapid și în 10—15 minute se întoarce la bază. Reintroducerea agonistului provoacă un răspuns semnificativ mai mare decât cel inițial. Mai mult, adăugiri seriale conduc la o creștere progresivă în rata de răspuns: se evidențiază astfel memoria cumulativă a celulei.

Încercînd să reunească funcții diferite ale celulei sub un unghi de vedere comun, modelul de față este interesant pentru implicațiile teoretice și practice privind „plasticitatea comportamentală” a celulei vii.

Farm. Gabriela Văduva

Contribuții la studiul cedării in vitro a rifampicinei din unguente cu baze hidrofiele (Nota III)

Petra Ban, Paraschiva Bărză, Teodora Stanciu

Laboratorul de Tehnică Farmaceutică I al Facultății de Stomatologie și Farmacie,
IMF, București

REZUMAT

S-a determinat viteza de cedare in vitro a rifampicinei din unguente hidrofiele cu baze de: Carbopol 940, Aerosil și Metilceluloză, urmărind influența gradului de dispersie a substanței active. S-a aplicat metoda de dializă printr-o membrană semipermeabilă.

Creșterea gradului de dispersie prin simplă triturare conduce la creșterea vitezei de cedare a substanței active.

Dizolvarea parțială a rifampicinei în lichide organice, urmată de încorporarea în baze de unguent, conduce în general la scăderea vitezei de cedare.

Adaosul unei mici cantități de tween 80 mărește viteza de cedare din unguentele cu carbopol și aerosil și o scade în cazul celui cu metilceluloză.

Din unguentele cu carbopol 940, rifampicina este cedată mai lent decât din celelalte.

Rifampicina
Unguente
Difuziune
Experiențe in vitro

În cadrul preocupărilor noastre privind prepararea unor unguente oftalmice cu rifampicină, bine tolerate și din care substanța activă să fie ușor eliberată, într-o lucrare anterioară (1) am urmărit cedarea acesteia din diferite baze, grase și hidrofiele. În lucrarea de față ne-am propus să studiem influența gradului de dispersie a substanței active și a unor adjuvanți asupra vitezei și procentului de cedare *in vitro*, folosind o metodă de difuzie printr-o membrană semipermeabilă.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a folosit substanța activă din capsulele de sinerdol a 0,150 g, de proveniență I. A. Iași. Bazele de unguent utilizate s-au preparat cu: Carbopol 940, Metilceluloză și Aerosil, de proveniențe diverse și de puritate „pentru uz farmaceutic“.

Cedarea *in vitro* a substanței active din unguente s-a determinat printr-o metodă descrisă de Sciarra și colab. (5), folosind o membrană de cuprofan (Travenol). Măsurarea procentului de rifampicină cedată în timp s-a efectuat spectral, pe baza absorbției la 475 nm, folosind un spectrofotometru Spekol Carl Zeiss Jena. Din vasul de dializă s-au extras, la anumite intervale de timp, porțiuni de soluție pentru determinări spectrale, după care acestea s-au reintrodus în vas, pentru a menține un volum constant.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

A. S-au preparat trei baze de unguent hidrofile, după următoarele formule :

I. Carbopol 940	1 g
Sol. conservantă conf. F. R. IX la	100 g
Sol. NaOH 0,1 N. la pH 6	
II. Metilceluloză	2 g
Glicerină	10 g
Sol. conservantă conf. F. R. IX la	100 g
III. Aerosil	8 g
Glicerină	10 g
Sol. conservantă conf. F. R. IX la	100 g
B. S-au preparat unguente conținând rifampicină	2 ⁰ / ₀

în bazele menționate, folosind conținutul capsulelor de sinerdol (excipienți de amidon și stearat de magneziu) încorporat în bază astfel :

a) fără pulverizarea prealabilă a conținutului capsulelor — probele 1, 6 și 11 ;

b) după pulverizarea fină la mojar a conținutului, prin triturare timp de cîteva minute — probele 2, 7 și 12 ;

c) după triturare cu o cantitate limitată de lichid organic indicat în literatură ca bun solvent pentru rifampicină (4) ;

d) după triturare cu o cantitate mică de polisorbit 80, indicat ca solubilizant și dispersant al rifampicinei în unele preparate oftalmice (2, 3, 5).

Compoziția probelor studiate este menționată în tabelul I.

Tabelul I

U.M.	Proba nr. Component	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
caps. 0,15 g	Sinerdol	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
g	Carbopol 1 % la	15	15	15	15	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—
g	M.C. 2 % la	—	—	—	—	—	15	15	15	15	15	—	—	—	—
g	Aerosil 8 % la	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	15	15	15	15
g	Polisorbat 80	—	—	—	—	0,10	—	—	—	—	0,10	—	—	—	0,10
g	Etanol	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
g	Cloroform	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—
g	Propilenglicol	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—
g	n-Propanol	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—

Obs. Probele 1, 6 și 11 — fără pulverizare prealabilă a conținutului capsulelor
probele 2, 7 și 12 — după pulverizarea conținutului capsulelor.

C. S-a urmărit cedarea in vitro a substanței active din probe, măsurând absorbția la 475 nm a soluției dializate, folosind o membrană tip Cuprofan (Travenol) și cutii de sticlă cu diametrul de 4 cm, luând probe de unguent de câte 2 g și un volum de apă distilată de 50 ml, menținând tot ansamblul la 37°C.

Calculul procentului de rifampicină cedată s-a făcut după formula:

$$\% \text{ rifampicină cedată} = \frac{a \cdot d}{m \cdot a_1^{1\%}} \cdot 100$$

în care :

a = absorbția soluției la 475 nm ; d = masa soluției din vasul de dializă (50 g); m = masa rifampicinei din proba de unguent luată în lucru (0,04 g); $a_1^{1\%} = 187$.

Pentru unguentele cu bază de Carbopol 940 s-a urmărit cedarea timp de 6 ore, efectuând măsurători la intervale de o oră, iar pentru celelalte s-a urmărit timp de două ore, efectuând măsurători la intervale de 20 de minute.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Unguentele preparate se prezintă în felul următor : cele cu Carbopol au aspect de masă gelatinoasă și nu se întind pe suprafața membranei de dializă, decît sub ușoară presiune ; cele cu metilceluloză sînt moi și se întind ușor ; cele cu aerosil au consistență intermediară și acoperă destul de ușor suprafața membranei. Toate sînt colorate în roșu-portocaliu închis.

Privite la microscop, cele 14 probe prezintă imaginile descrise în tabelul II.

Tabelul I

Proba nr.	Imaginea microscopică	Observații
1	Cîmp portocaliu, particule portocaliu-roșcate cu forme neregulate cu dimensiuni de 3-30 μm	Fără pulverizare prealabilă
2	Idem 1 ; dimensiuni de 3-15 μm	Cu pulverizare prealabilă
3	Idem 2 :	Conține etanol
4	Idem 2	Conține cloroform
5	Cîmpul mai intens portocaliu, în rest ca probele 2-4	Conține polisorbant 80
6	Cîmp gălbui, particule portocaliu-roșcate, poliedrice și aciculare, de 3-30 μm	Fără pulverizare
7	Asemănător cu proba 6, particule de 1-10 μm	Cu pulverizare prealabilă
8	Particule de 0,5-10 μm incluse în rețeaua gelului : spații incolore	Conține propilenglicol
9	Cîmp portocaliu intens ; particule mai mici de 5 μm	Conține n-propanol
10	Cîmp portocaliu intens : particule rare de 3,15 μm	Conține polisorbant 80
11	Cîmp portocaliu, particule de 3-30 μm	Fără pulverizare
12	Cîmp portocaliu intens, particule de 3-15 μm	Cu pulverizare prealabilă
13	Idem 12	Conține cloroform
14	Idem 12	Conține polisorbant 80

Datele privind cedarea *in vitro* a substanței active sînt prezentate în tabelele III—V, iar diagramele reprezentînd viteza de cedare pe perioadele de timp menționate sînt prezentate în figurile 1, 2, 3.

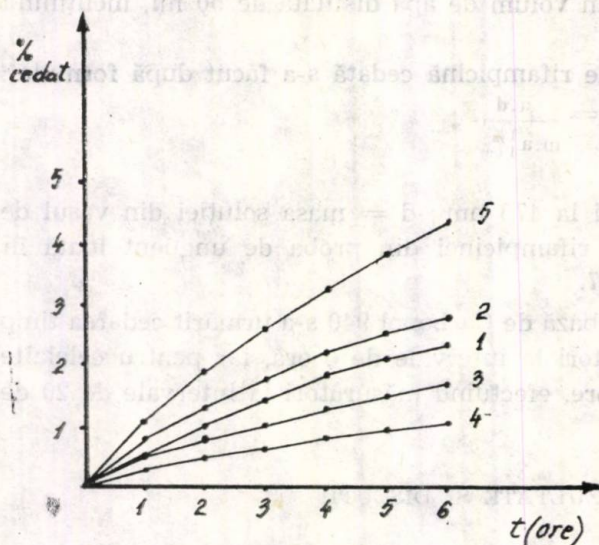
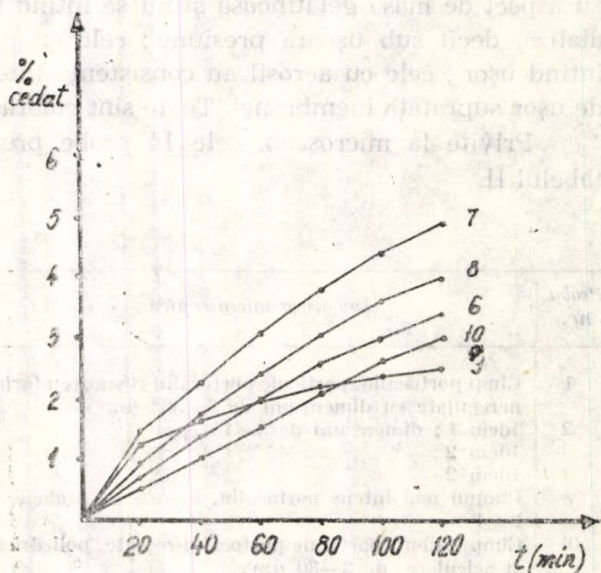


Fig. 1 — Cedarea *in vitro* a rifampicinei din probele 1—5.

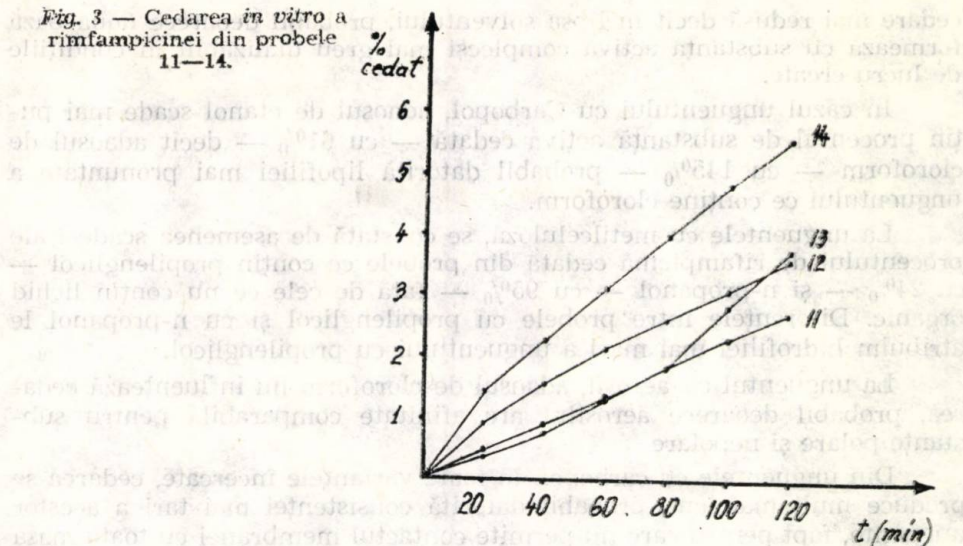
Fig. 2 — Cedarea *in vitro* a rifampicinei din probele 6—10.



După cum se observă din tabelele III—V, în cazul unguentelor cu Carbopol, mărirea gradului de dispersie conduce la o ușoară creștere a procentului de substanță activă cedată — cu 16% — pe cînd în cazul celorlalte unguente creșterea este mai accentuată — cu 45% pentru cel cu metilceluloză și cu 33% pentru cel cu aerosil.

Dizolvarea parțială a rifampicinei într-o cantitate limitată de solvent organic, deși produce o dispersare globală mai avansată, permite o

Fig. 3 — Cedarea *in vitro* a rifampicinei din probele 11—14.



Tabelul III

Cedarea *in vitro* a rifampicinei din unguentele cu carbopol

Proba nr.	% cedare după 6 ore	Observații
1	2,37	Fără pulverizare prealabilă
2	2,74	Cu pulverizare prealabilă
3	1,70	Conține etanol
4	1,12	Conține cloroform
5	4,31	Conține polisorbato 80

Tabelul IV

Cedarea *in vitro* a rifampicinei din unguentele cu metilceluloză

Proba nr.	% cedare după 2 ore	Observații
6	3,36	Fără pulverizare prealabilă
7	4,88	Cu pulverizare prealabilă
8	3,94	Conține propilenglicol
9	2,50	Conține n- propanol
10	2,97	Conține polisorbato 80

Tabelul V

Cedarea *in vitro* a rifampicinei din unguentele cu aerosoli

Proba nr.	% cedare după 2 ore	Observații
11	2,77	Fără pulverizare prealabilă
12	3,68	Cu pulverizare prealabilă
13	3,77	Conține cloroform
14	5,64	Conține polisorbato 80

cedare mai redusă decât în lipsa solventului, probabil deoarece noua bază formează cu substanța activă complecși mai greu dializabili în condițiile de lucru create.

În cazul unguentului cu Carbopol, adaosul de etanol scade mai puțin procentul de substanță activă cedată — cu 61% — decât adaosul de cloroform — cu 145% — probabil datorită lipofiliei mai pronunțate a unguentului ce conține cloroform.

La unguentele cu metilceluloză, se constată de asemenea scăderi ale procentului de rifampicină cedată din probele ce conțin propilenglicol — cu 24% — și n-propanol — cu 95% — față de cele ce nu conțin lichid organic. Diferențele între probele cu propilenglicol și cu n-propanol le atribuim hidrofiliei mai mari a unguentului cu propilenglicol.

La unguentul cu aerosil, adaosul de cloroform nu influențează cedarea, probabil deoarece aerosilul are afinitate comparabilă pentru substanțe polare și nepolare.

Din unguentele cu carbopol, în toate variantele încercate, cedarea se produce mult mai lent, probabil datorită consistenței mai tari a acestor unguente, fapt pentru care nu permite contactul membranei cu toată masa de unguent luată în lucru și difuzia substanței active spre membrană. Desigur *in vivo*, prin masaj, comportarea preparatului va fi alta.

Adaosul unei cantități mici de tween 80 la rifampicina fin pulverizată, urmată de incorporarea treptată a bazei, conduce la o creștere apreciabilă a procentului de cedare în cazul unguentelor cu carbopol — cu 82% — și cu aerosil — cu 104% — și la o ușoară scădere în cazul unguentului cu metilceluloză — cu 12% — explicația constând desigur în capacitatea diferită de complexare a substanței active de către cele trei baze hidrofile.

CONCLUZII

S-au preparat unguente conținând 2% rifampicină, cu grade de dispersie diferite; unele conținând polisorbit 80, sau un lichid organic menționat în literatură ca bun solvent pentru rifampicină, în următoarele baze hidrofile: carbopol 940 gel 1%, metilceluloză 2% și aerosil 8%.

S-a determinat viteza de cedare a substanței active din probe, *in vitro*, constatându-se următoarele:

- creșterea gradului de dispersie a substanței active conduce la creșteri ale vitezei de cedare, mai ușoară din unguentul cu Carbopol și mai accentuată din celelalte;

- pentru același grad de dispersie, se constată o cedare mai lentă din proba cu Carbopol decât din celelalte;

- adaosul unei cantități limitate de solvent al rifampicinei, înainte de incorporarea în bază, determină o scădere a procentului de cedare; cu cât lichidul adăugat este mai hidrofil, cu atât scădere este mai puțin accentuată;

- adaosul de polisorbit 80 conduce la o creștere a vitezei de cedare foarte accentuată în cazul probelor cu Carbopol și aerosil și la o ușoară scădere în cazul celei cu metilceluloză.

BIBLIOGRAFIE

1. BAN P., BĂRZĂ P., STANCIU T. — Farmacia (București), sub tipar.
2. CHU, WEI-MENG și colab. — Yao Hsueh Tung Pao, 1980, 15, 10, 35, conf. C. A. 95: 10/274 h.
3. DAJICHI SEIYAKU — Co Ltd Jpn Tokyo Koho JP 58, 17.422/83—17.442/C1 A 61-Kg9/42/0,7 Apr. 1983: Apl. 77/47, 619, 25 Apr. 1977, conf. C. A. 99: 43573 a.
4. MAGGI N., POULUCCI C. R., BALLOTTA R., SENSI P. — Chemotherapia, 1966, 11, 285.
5. SCIARRA J. J., GIDWANI R. N. — J. Pharm. Sci., 1972, 61, 5, 754.
6. YUANG SUOZHANG — Yaoxue Tongbao 1982, 17 (7), 400, conf. C. A. 97: 150673 p.

Articol intrat în redacție la 3.XI.1988.

Indicele de clasificare: 615.724.8—014.157—033—092.254

SUMMARY

Petra Ban, Paraschiva Bărză, Teodora Stanciu — CONTRIBUTIONS TO THE IN VITRO STUDY OF RIFAMPICIN DELIVERY FROM HYDROPHILIC ONGUENTS, NOTE III

The delivery velocity was studied, of rifampicin from hydrophilic ointments containing carbopol 940, aerosil, and methylcellulose. The aim of the study was to determine the influence of the dispersion of the active substance. The study was done in vitro, and dialysis through a semi-permeable membrane was used. The increased dispersion obtained by simple trituration determined an increase in the delivery velocity of the active substance. Partial solving of rifampicin in organic fluids followed by incorporation into the ointment base generally determined a reduction in the delivery velocity of the active substance. Addition of a small amount of tween 80 increased the delivery from carbopol and aerosil ointments, and decreased delivery from ointments containing methylcellulose. Rifampicin is released more slowly carbopol-containing ointments, as compared with the other bases.

РЕЗЮМЕ

Петра Бан, Параскива Бързă, Теодора Станциу — ВНОСЫ ПРИ ИЗУЧЕНИЕ ОТДАЧИ ИМ ВИТРО РИФАМПИЦИЛИНЫ В СМАЗКИ ГИДРОФИЛЬНОЙ ОСНОВЫ (III ЗАМЕТКА)

Определялась скорость отдачи *in vitro* рифампицины гидрофильной смазки на основе: карбопола 940, аэросила и метилцеллюлозы, преследуя влияние степени дисперсии и активного вещества. Применялось метод диализа через полупроницаемой мембраны.

Рост степени дисперсии и при простой тритурации и приводит к росту скорости отдачи активного вещества.

Частичное разбавление рифампицины в органических жидкостей, в дальнейшем с включением в основе смазки, приводит в общем к снижению скорости отдачи.

Добавка небольшого количества твеена 80 увеличивает скорость отдачи из смазок с карбополом и аэросилом и снижает её в случае смазки с метилцеллюлозой.

Из смазок с карбополом 940, рифампицина имеет самую медленную отдачу

REFERATE

PANCREASTATIN, UN NOU PEPTID PANCREATIC INHIBITOR AL SECREȚIEI DE INSULINĂ; K. Toemoto, S. Efendic, Nature, 1986, 324, 6 096, 476

Autorii raportează determinarea structurii primare a unui peptid de 49 de aminoacizi, numit pancreastatin, izolat de ei din pancreas de porc. Acest peptid inhibă eliberarea stimulată de către glucoză a insulinei din pancreas izolat, perfuzat, de șobolan. Efectele puternice ale fragmentelor C-terminale ale pancreastatinei asupra secreției de insulină sugerează că această parte a moleculei este importantă pentru activitatea biologică și că fragmente C-terminale active pot apărea *in vivo*. Rezultate experimentale indică, că pancreastatina inhibă eliberarea de somatostatina consecutivă stimulării prin glucoză a celulelor din pancreasul perfuzat.

Autorii menționează că pancreastatina poate fi importantă în controlul metabolismului glucidelor și hiperglicemiei din diabet.

Farm. Gabriela Văduva

COMPARAȚIE ASUPRA BIODISPONIBILITĂȚILOR FLUORULUI CA URMARE A ADMINISTRĂRII FLUORURII DE SODIU SINGURĂ SAU ÎN ASOCIAȚIE CU CALCIU. D. Briancon, P. Quillet, B. Duplan, M. C. Chópuy, M. Ariot, P. J. Meunier, Thérapie, 1988, 43, 3, 107—110

Fluorul administrat sub formă de fluorură de sodiu, reprezintă la ora actuală, baza de tratament a osteoporozelor.

În cursul acestui tratament, se recomandă asocierea fluorurii de sodiu cu calciu sub formă de gluconolactat de calciu și carbonat de calciu.

În lucrare a fost cercetată biodisponibilitatea fluorului, utilizând 12 voluntari sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de 25 mg de fluorură de sodiu (FNa) și ulterior o asociație de 25 mg (FNa) și 500 mg calciu (Ca).

S-au făcut 15 dozări plasmatice în timp de 24 de ore după cum și dozări de urină folosind în acest scop un electrod specific pentru fluor.

Rezultatele obținute arată că vârful de fluoremie este mai jos când calciul este asociat cu FNa ($204 \pm 89 \mu\text{g/l}$) decât la administrarea singulară a FNa ($259 \pm 121 \mu\text{g/l}$).

Înscrierea vârfului de fluoremie se obține foarte târziu — la circa 4 ore — când FNa este asociată cu Ca, pe când pentru FNa administrată singură, vârful de fluoremie apare la numai 2 ore și 30 de minute.

De asemenea fluoruria pe 24 de ore este semnificativ scăzută la asocierea calciului cu FNa (3,63 mg/24 ore) decât la administrarea FNa singură (5, 25 mg/24 ore).

Studiul prezentat în lucrare demonstrează că biodisponibilitatea fluorului pentru organism, nu este afectată semnificativ prin administrarea concomitentă a calciului.

Deci administrarea simultană a FNa și Ca este admisă în tratamentul osteoporozei.

Totuși se observă mari variații individuale la adsorbția FNa luată singură sau în asociație cu calciu.

Conf. Vasilica Antonescu

Compuși o-dihidroxifenolici în *Chrysanthemum balsamita* *L. var Tanacetoides*

M. Tămaș, Alexandrina Sincrăian, Daniela Rusu

Disc. Botanică farmaceutică, I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a efectuat o analiză calitativă și cantitativă a compușilor o-dihidroxifenolici din *Chrysanthemum balsamita L. var. tanacetoides* și din extractele obținute din *Balsamitae herbs*. Prin CSS de celuloză microcristalină s-au pus în evidență 5 compuși dintre care s-a identificat acidul cafeic, acidul clorogenic și acidul ferulic. În *Balsamitae herba* se găsește o cantitate relativ ridicată de acești compuși (2%) în care componentele principale sînt reprezentate cantitativ de acidul cafeic și acidul clorogenic.

Plante medicinale
Fenoli

Chrysanthemum balsamita L. (fam. Asteraceae), cunoscută sub denumirea populară de calapăr, calomfir, este o plantă cultivată frecvent prin grădini ca plantă aromatică și ornamentală, frunzele prezentînd un miros plăcut, caracteristic (14). Fitoterapia indică utilizarea plantei în afecțiuni hepatobiliare avînd un efect coleretic-colagog și hepatoprotector (1, 4). Weise (10) indică administrarea zilnică a unui ceai preparat din 1 linguriță *Balsamitae herba* la o cană de apă. Și medicina populară de la noi (1) recomandă planta în afecțiuni hepatice și în anorexie.

Urmărind valorificarea superioară a acestei plante în tratamentul afecțiunilor hepatobiliare, în prezent se studiază efectul hepatoprotector al extractelor de *Ch. balsamita* în hepatozele induse experimental la animale. Cunoscînd că între principiile active vegetale indicate în afecțiunile hepatice se numără și derivații o-dihidroxifenolici de tipul acidului cafeic, am efectuat o analiză calitativă a acestora, atît în produsul vegetal medicinal cît și în unele extracte obținute din acesta. Aceasta ar putea permite o mai bună corelare a acțiunii biologice în funcție de conținutul în aceste principii active și, eventual, o standardizare a extractelor.

Menționăm că dintre componenții chimici ai plantei mai bine studiat a fost uleiul volatil (2, 3, 11, 12), raportîndu-se prezența fie a comporului, fie a carvonei ca și componente principale ale uleiului volatil.

La noi în țară, planta a fost studiată de Radu și Tămaș (5, 7) care au analizat uleiul volatil, substanțele amare și polifenolice precum și acțiunea biologică a uleiului volatil (9), apoi Tămaș, Făgărășan și Pop

(8), în anul 1980, au descris prima dată doi taxoni chimici infraspecifici și care corespund varietăților morfologice astfel: *Ch. tanacetoides* var. *tanacetoides* are ca și component principal al uleiului volatil l-carvona, iar *Ch. balsamita* var. *balsamita* are ca și component principal al uleiului volatil camphora. Ca urmare a cercetărilor fitochimice și biologice asupra celor doi taxoni chimici infraspecifici, efectuate la I.M.F. Cluj-Napoca, plantele sînt valorificate la Întreprinderea Nivea Brașov care le cultivă la Ferma Bod pe cîteva zeci de hectre din care se extrag fie uleiul volatil ca sursă indigenă de camphora, fie pentru obținerea unor extracte utilizate la prepararea de produse cosmetice și medicinale („Tonorelaxin”, loțiuni, creme, spray, paste de dinți s.a.).

MATERIAL ȘI METODĂ

Avînd în vedere că pentru afecțiunile hepatice se indică numai chemovarietatea cu carvona, analiza produșilor o-dihidroxifenolici s-a efectuat numai pe materialul vegetal provenit de la *Ch. balsamita* var. *tanacetoides*. Materialul vegetal s-a recoltat în luna augst de la Ferma Bod-Întreprinderea Nivea Brașov, acesta a fost uscat, apoi măcinat la o pulbere fină (VI FR IX). Din aceasta, am preparat extract fluid 1:1, prin tehnica repercolării (13) cu alcool de 70°, infuzie și decoct 2,50% (13), precum și un extract metanolic 40%, obținut prin refluxare pe baia de apă timp de 30 de minute.

Analiza calitativă a compușilor o-dihidroxifenolici am efectuat-o prin cromatografie în strat subțire pe celuloză microcristalină („Avicel” — Merck), cu grosimea de 0,25 mm, utilizînd extractul fluid, extractul metanolic, cît și o probă purificată după tehnica Nichiforescu-Cucu (5). Am lucrat în următoarele condiții experimentale: faza mobilă — acid acetic 30%, distanța de migrare — 15 cm, identificare în lumina UV. Ca substanțe de referință am utilizat: acid cafeic, acid clorogenic și acid ferulic, soluții 0,10% în alcool etilic de 50°.

Determinarea cantitativă a compușilor o-dihidroxifenolici am efectuat-o atît prin tehnica prevăzută de FR IX pentru *Gynarae folium* (13) cît și prin tehnica Nichiforescu-Cucu (5) atît în cazul produsului vegetal cît și al extractelor.

Calcularea conținutului de compuși o-dihidroxifenolici am efectuat-o cu ajutorul unei curbe etalon construită cu acid cafeic (C. Roth), după tehnica indicată în FR IX (13). Determinarea individuală a fracțiunilor separate prin cromatografei preparativă pe hîrtie am efectuat-o numai prin tehnica Nichiforescu-Cucu (5). În acest scop, din soluția purificată am aplicat pe linia de start a hîrtiei cromatografice (Wathmann nr. 4, de 25 X 30 cm) 0,5 ml. Developarea am efectuat-o pe o distanță de 20 cm, utilizînd ca fază mobilă acidul acetic 30%. După uscarea cromatogramei am delimitat, sub lumină UV, zonele orizontale corespunzătoare compușilor o-dihidroxifenolici, le-am decupat, apoi mărunțit și extras cu apă.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din analiza caltativă, efectuată prin cromatografie în strat subțire rezultă că în *Balsamitae herba* sint prezentate 5 fracțiuni de compuși o-dihidroxifenolici cu iluorescență albastră. Dintre aceștia, doi se găsesc doar în urme și anume cei cu valoare Rf 0,40 și 0,65. Fracțiunile principale sint reprezentate de acidul cafeic (Rf 0,53), acidul clorogenic (Rf 0,78) și altul cu Rf 0,88, neidentificat. Fracțiunea cu valoare Rf 0,65 corespunde acidului ferulic.

Din analiza rezultatelor obținute la determinarea cantitativă (tabelul I) rezultă că *Balsamitae herba* prezintă un conținut ridicat, peste 20%, de compuși o-dihidroxifenolici. Rezultatele mai mici obținute prin aplicarea tehnicii Nichiforescu-Cucu se pot explica prin utilizarea unui procedeu de purificare a extractului brut.

Randamentul de extragere a acestor compuși în extractul fluid cu alcool de 70°, este destul de scăzut, ceea ce impune efectuarea unui studiu referitor la randamentele de extragere a acestora funcție de concentrația alcoolului. În cazul infuziei și decoctului, randamentele de extracție sint superioare extractului fluid (tabelul I).

Tabelul I

Conținutul în compuși o-dihidroxifenolici din *Balsamitae herba* și din extracte

Produsul	Conținutul în compuși o-dihidroxifenolici (g% în acid cafeic)		
	Metoda FR IX	Randament %	Metoda Nichiforescu-Cucu
1. <i>Balsamitae herba</i>	2,04	100	1,33
2. Extract fluid	0,23	11,2	0,18
3. Infuzie 2,5 %	0,08	15,6	0,06
4. Decoct 2,5 %	0,05	98	0,045

Fracțiunea principală de compuși o-dihidroxifenolici este reprezentată de acidul cafeic (29⁰/₀) din total), urmat de acidul clorogenic (24⁰/₀) și a treia, neidentificată (15,7⁰/₀), împreună însumînd 68,7⁰/₀ din totalul acestor compuși prezenți în produsul vegetal (tabelul II).

Tabelul II

Determinarea cantitativă a fracțiunilor de compuși o-dihidroxifenolici din *Balsamitae herba*

Nr. fracțiuni	Valoarea Rf	g %	% din total
F 1	0,58 (acid cafeic)	0,385	29
F 2	0,75 (acid clorogenic)	0,320	24
F 3	0,08 (neidentificat)	0,209	15,7

CONCLUZII

În produsul vegetal medicinal *Balsamitae herba* am pus în evidență 5 compuși o-dihidroxifenolici, dintre care am identificat acidul cafeic, acidul clorogenic (ca și componentii principali) și acidul ferulic (în urme).

Am efectuat o determinare cantitativă a compușilor o-dihidroxifenolici în produsul vegetal, în extractul fluid, în decoct și infuzie, apoi am stabilit valoarea cantitativă a principalelor fracțiuni izolate.

Datele analizelor calitative și cantitative vor fi utilizate pentru standardizarea extractelor și corelarea acțiunii biologice cu conținutul în aceste principii active.

BIBLIOGRAFIE

1. BUTURA V. — Enciclopedie de etnobotanică românească, p. 57, Edit. Științifică și Enciclopedică, București 1979.
 2. GILDEMEISTER E., HOFFMAN FR. — Die Aetherischen Öle, p. 674, Bd .VI, Akad. Verlag, 1961.
 3. GÖKERITZ D. — Pharmazie, 1968, 23, 9, 515.
 4. GFIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU URSULA — Index fitoterapeutic, p. 62, Edit. Medicală, București, 1986.
 5. NICHIFORESCU ECATERINA, CUCU VIORICA — Ann. Pharm. Fr., 1965, 23, 419.
 6. RADU A., TĂMAȘ M., CIUPE R., TĂMAȘ POPA FELICIA — Clujul Med., 1972, 45, 4, 827.
 7. RADU A., TĂMAȘ M., TĂMAȘ FELICIA — Clujul Med., 1973, 46, 1, 133.
 8. TĂMAȘ M., FAGĂRAȘAN E., POP L. — Stud. Cercet. Biochim., 1980, 23, 2, 191.
 9. TĂMAȘ M., BERGNER EVA, RADU A., KEVORKIAN FLORICA — Clujul Med., 1975, 48, 2, 265.
 10. WEISS R. F. — Lehrbuch der Phytotherapie, p. 248, Hippokrates Verlag Stuttgart, 1974.
 11. WOLBIS MARIA — Acta Pol. Pharm., 1981, 38, 61, 705.
 12. ZIELINSKA-SOWICKA REGINA, WOLBIS MARIA — Herba Pol., 1910, 16, 3, 286.
 13. * * * — Farmacopeea Română, ed. IX-a, p. 260, Edit. Medicală, București, 1976.
 14. * * * — Flora R.P.R., vol. IX, București, Edit. Academiei R.S.R., București, 1969.
- Articol inițiat în redacție la 10.X.1988.

Indicele de clasificare : 615.32 Chrysanthemum : 615.778.199

SUMMARY

M. Tămaș, Alexandrina Sincrăian, Daniela Rusu — O-DIHYDROXYPHENOLIC COMPOUNDS IN CHRYSANTHEMUM BALSAMITA L., VAR. TANACETOIDES.

A qualitative and quantitative analysis was carried out of o-dihydroxyphenolic compounds from *Chrysanthemum balsamita* L., var. *Tanacetoides* and from extracts obtained from *Balsamita herba*. By CSS on microcrystalline cellulose five compounds were evidenced, which included caffeic acid, chlorogenic acid, and ferulic acid. A relatively large amount of these compounds (approximately 2%) is found in *Balsamita herba*. The major components are the caffeic acid, and the chlorogenic acid.

РЕЗЮМЕ

М. Тăмаш, Александрина Синкрăян, Даниела Русу — ОРГАНИЧЕСКИЕ СВЯЗИ О-ДИГИДРОКСИФЕНОЛЬНЫЕ В КРИСАНТЕМУМ БАЛСАМИТА Л. ВАР. ТАНАЦЕТОИДЕС

Осуществился количественный и качественный анализ соединений О-дигидроксифенольных из *Крисантемум балсамита* Л. вар. *Танацетойдес* и из экстрактов полученные из *Балсамита жерба*. При РСС микрокристаллической целлюлозы выявились 5 соединения из которых идентифицировалась кофейная кислота, хлорогеническая кислота и ферулиническая кислота. В *Балсамита жерба* находится повышенное количество этих соединений (2%) в котором основные компоненты количественно представлены кофейной и хлорогеничной кислотой.

Carotenoide din *Equisetum maximum* Lam.

Madlena Palade, Elena Bădău, Adriana Hirțan

Facultatea de Stomatologie și Farmacie, București

În cercetările anterioare (1, 2) am arătat că tulpinile sterile ale speciei *Equisetum maximum* Lam. ar putea fi valorificate prin conținutul lor în derivați polifenolici cu structură proantocianidinică, datorită importanțelor proprietăți terapeutice ale acestora.

În urma izolării constituentului proantocianidinic, rămâne reziduul eteric de la degresarea produsului vegetal, bogat în carotenoide (reacțiile Carr-Price și Winterstein fiind intens pozitive) (3). Acest fapt ne-a determinat să luăm în studiu carotenoidele din *Equisetum maximum* Lam. care pot fi principii active atunci când posedă o structură β -iononică și sînt în cantități relativ mari (de exemplu fructele mature de *Capsicum annuum* L., var. rubra, sursă importantă de carotenoide, conțin 10—60 mg⁰/₀, iar rădăcinile de *Daucus carota* L., 6—45 mg⁰/₀) (4, 5).

În lucrarea de față am urmărit două aspecte, și anume :

— dacă acești constituenți se găsesc în cantități apreciabile pentru a justifica prelucrarea deșeurii vegetale în scopul valorificării acestuia ca sursă de carotenoide,

— dacă aceste carotenoide prezintă o structură β -iononică (deci de provitamine A).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Ca material de studiu am folosit tulpinile sterile de *Equisetum maximum* Lam., colectate în împrejurimile orașului Piatra Neamț și uscate la temperatura obișnuită și reziduul eteric rămas ca deșeu de la izolarea proantocianului.

Pentru determinarea cantitativă a carotenoidelor am aplicat metoda colorimetrică a lui Willstätter și Stoll (6) modificată, folosind ca soluție de referință β -caroten 25 mg⁰/₀ în benzen ; citirile se efectuează la $\lambda = 460$ nm în cuva de 1 cm.

Determinarea curbei etalon a β -carotenului

Din soluția benzenică de β -caroten 25 mg⁰/₀ se pipetează câte 1, 2, 3, 4, 5, 6 și 7 ml în baloane cotate de 100, ml și se completează la semn cu benzen. Se agită ușor, se determină extincțiile la un fotometru și se alcătuiește graficul de valori (fig. 1).

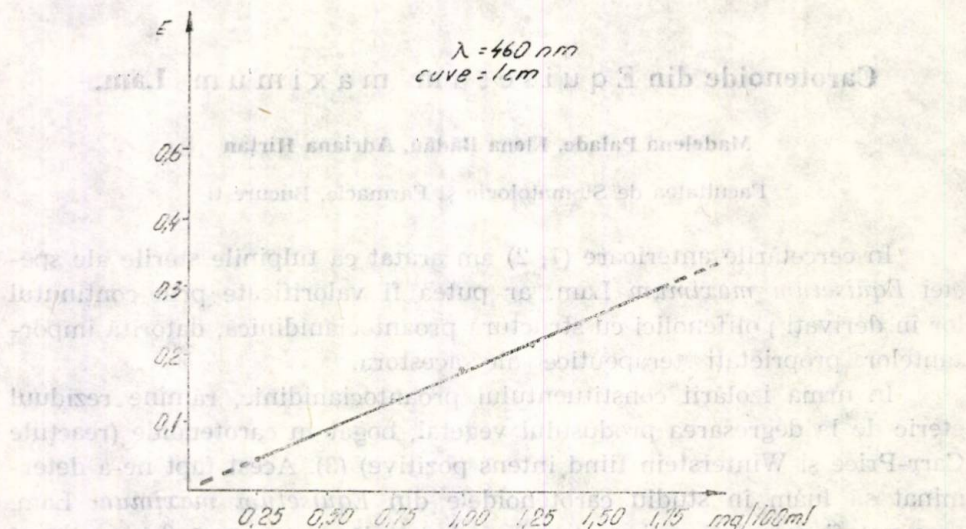


Fig. 1 — Curba etalon a β -carotenului.

Din calculul statistic efectuat (tabelul I) se deduce reproductibilitatea metodei.

Tabelul I

Nr. probei	x μ g	x^2	y	y^2	xy	$x + y$	$(x + y)^2$
1	250	62 500	0,04	0,0016	10	250,04	62 520
2	500	250 000	0,08	0,0064	40	590,08	250 080
3	750	562 500	0,12	0,0144	90	750,12	562 680
4	1 000	1 000 000	0,16	0,0256	160	1 000,16	1 000 320
5	1 250	1 562 500	0,20	0,04	250	1 250,20	1 563 000
6	1 500	2 250 000	0,24	0,0576	360	1 500,24	2 250 720
7	1 725	2 975 625	0,28	0,0784	473	1 725,28	2 976 591
Total :	6 975	8 663 125	1,12	0,224	1 393	4 296,04	8 665 911

$$\bar{X} = 996,428597$$

$$\bar{Y} = 0,16$$

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n} - \bar{X}^2} = 494,83502$$

$$\sigma_y = \sqrt{\frac{\sum y^2}{n} - \bar{Y}^2} = 0,08$$

$$r = 0,9996$$

Determinarea cantitativă a totalului carotenoidic din produsul vegetal

5,000 g produs vegetale mărunțit (VI) se epuizează prin extracții repetate cu mici porțiuni de eter prin refluxare pe baia de apă. Soluțiile eterice se reunesc, se concentrează la cca 1—2 ml după care se supun saponificării cu 50 ml NaOH 10% în metanol, prin fierbere 60 de minute. Proba se răcește, se adaugă 2—3 volume de apă, apoi se efectuează 5—6 extracții succesive cu câte 15—20 ml eter. Soluțiile eterice reunite se mențin pe sulfat de sodiu sic și se filtrează într-un balon cotat de 100 ml. Se completează la semn prin spălarea rezidului de sulfat de sodiu cu mici porțiuni de eter. Se determină extincția la un fotocolorimetru, în condițiile determinării curbei etalon a β -carotenului.

tejeretminrDaeap.evdorp1Xș

Cantitatea de carotenoide se calculează după formula :

mg% total carotenoidic

exprimat în β -caroten

$$\frac{E_p \times 625}{a}$$

E_p = extincția probei

a = g produs vegetal luat în lucru.

Tulpinile sterile de *Equisetum maximum* Lam. conțin 45,5—47,5 mg% total carotenoidic.

Pentru separarea și identificarea cromatografică a carotenoidelor, am aplicat tehnica indicată în literatura de specialitate (7) care folosește cromatografia în strat subțire pe silicagel G Merck, activat la 105°C și sistemul de solvenți : eter-benzen-alcool metilic (10:2:0,7 ; v/v). Ca etalon am folosit soluție eterică 1% de β -caroten (β -caroten synthetisch-Merck) iar ca probe de analizat, soluții eterice din totalul carotenoidic brut rezultat de la extracția proantocianului. Revelarea am efectuat-o cu soluție saturată de clorură de stibiu (F. H. Carr și E. A. Price, 1926) și amestec de acid sulfuric concentrat și alcool metilic în părți egale (R. Kuhn și A. Winterstein, 1928) (8).

Am separat trei spoturi carotenoidice ($R_{f1} = 0,66$), $R_{f2} = 0,87$; $R_{f3} = 0,98$), cel situat în apropierea frontului de solvent corespunzând β -carotenului.

În continuare, restul soluției eterice ne-a servit la izolarea celor trei fracțiuni carotenoidice pe coloană de oxid de aluminiu (Aktivitätsstufe II—III-Brockmann-Merck). Ca eluenți am folosit eter, alcool-eter (1:9 și 1:1), alcool metilic absolut și acetonă, câte 50 pînă la 100 ml, separînd în final cele trei fracțiuni carotenoidice. Pentru verificarea purității acestora le-am supus pe fiecare analizei cromatografice urmate de o separare pe coloană. Astfel, am obținut cele trei fracțiuni carotenoidice pure :

— fracțiunea A ($R_f = 0,98$) sub formă de prisme roșii-portocalii (fig. 2) ;

— fracțiunea B ($R_f = 0,87$), în cantitatea cea mai mare, sub formă de cristale galbene (fig. 3);

— fracțiunea C ($R_f = 0,66$) sub forma unui reziduu slab cristalin, galben pai.

Toate fracțiunile dau reacțiile specifice carotenoidelor ; este pozitivă și reacția Liebermann-Burchard, care se efectuează, de regulă, pentru

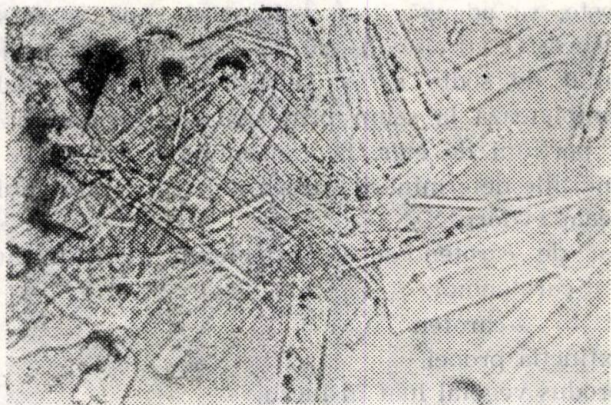


Fig. 2

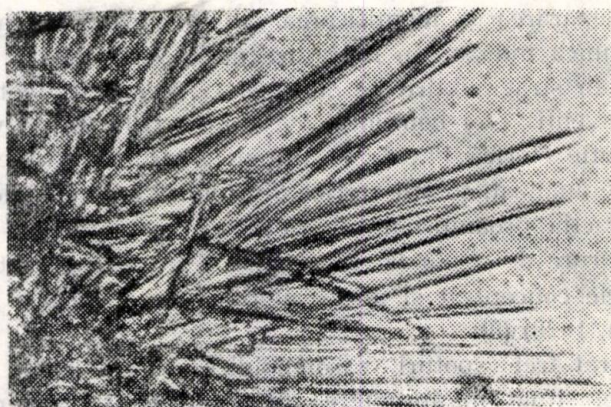


Fig. 3

nucleul steric și triterpenic pentaciclic. Fracțiunile A, B și β -carotenul etalon dau inel brun și strat superior verde, iar fracțiunea C, inel roșu-violet și strat superior violet apoi albastru și verde.

Spectrele în R ale fracțiunilor A și B (fig. 4 și 5), repurificate pe coloană și uscate în etuvă, în comparație cu spectrul β -carotenului pur (fig. 6) ne-au condus la următoarele rezultate :

— fracțiunile izolate de noi au cu certitudine o structură carotenoidică prin prezența benzilor de absorbție ale legăturilor duble conjugate și ale grupărilor $>CH_2$ și $-CH_3$ din moleculă (9) ;

— sînt asemănătoare cu cele ale β -carotenului fiind, probabil, stereoizomeri.

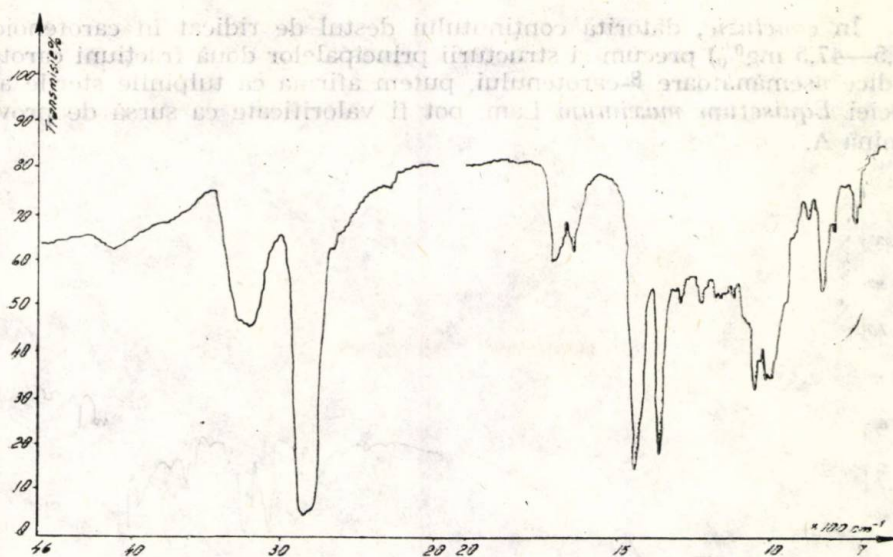


Fig. 4 — Spectrul I. R. al fracțiunii carotenoidice „A”.

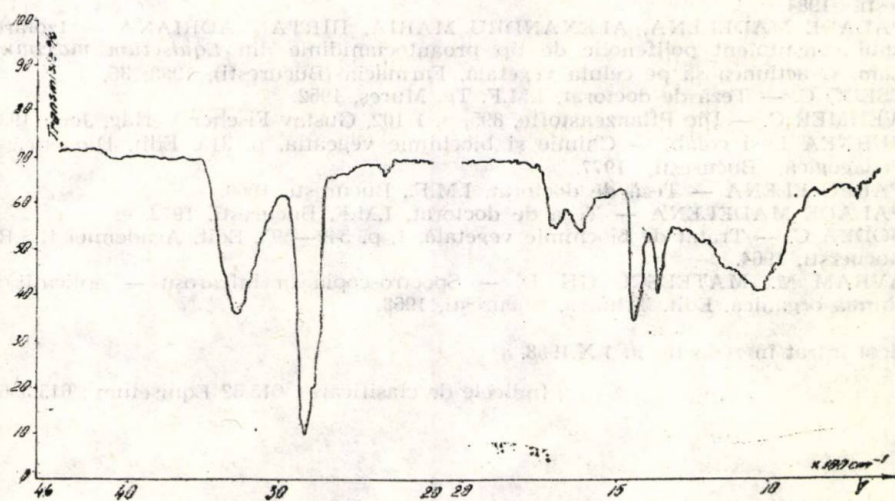


Fig. 5 — Spectrul I. R. al fracțiunii carotenoidice „B”.

În concluzie, datorită conținutului destul de ridicat în carotenoide (45,5—47,5 mg⁰/₀) precum și structurii principalelor două fracțiuni carotenoidice asemănătoare β -carotenului, putem afirma că tulpinile sterile ale speciei *Equisetum maximum* Lam. pot fi valorificate ca sursă de provitamină A.

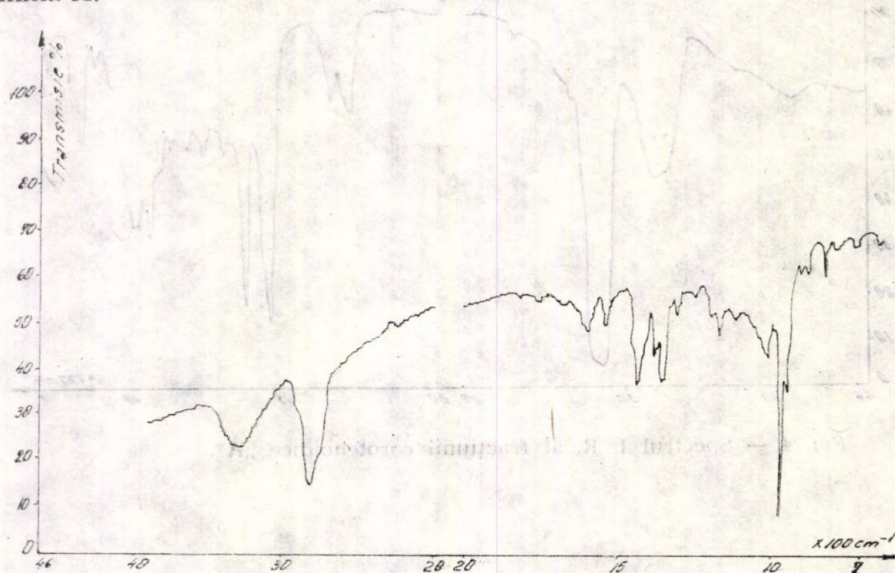


Fig. 6 — Spectrul I. R. al β -carotenului.

BIBLIOGRAFIE

1. PALADE MADELENA, PALADE ELENA — Contribuții la studiul chimic al speciei *Equisetum maximum* Lam. Al. VIII-lea Congres Național de Farmacie, București, 1984.
2. PALADE MADELENA, ALEXANDRU MARIA, HÎRTAN ADRIANA — Izolarea unui constituenț polifenolic de tip proantocianidinic din *Equisetum maximum* Lam. și acțiunea sa pe celula vegetală, Farmacia (București), 1988, 36, 3.
3. CSEDŐ C. — Teză de doctorat, I.M.F. Tg. Mureș, 1962.
4. WEHMER C. — Die Pflanzenstoffe, 895, p. 1 102, Gustav Fischer Verlag, Jena, 1931.
5. BURNEA I. și colab. — Chimie și biochimie vegetală, p. 315, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1977.
6. TARPO ELENA — Teză de doctorat, I.M.F., București, 1960.
7. PALADE MADELENA — Teză de doctorat, I.M.F. București, 1972.
8. BODEA C. — Tratat de biochimie vegetală, 1, p. 549—595, Edit. Academiei R.S.R., București, 1964.
9. AVRAM M., MATEESCU GH. D. — Spectroscopia în infraroșu — aplicații în chimia organică, Edit. Tehnică, București, 1968.

Articol intrat în redacție la 1.X.1988.

Indicele de clasificare : 615.32 Equisetum : 615.356A

Efectul antagonist al extractelor de *Penstemon azureus* și *P. barbatus* (Scrophulariaceae) asupra hipermotilității provocate de metilfenidat

Elisabeta Rácz-Kotilla, Tünde Fábrián, G. Rácz

Disciplina de Farmacodinamie, Institutul de Medicină și Farmacie Tirgu Mureș

REZUMAT

După specii aparținătoare genului *Penstemon* prezintă efect sedativ antagonizând hipermotilitatea provocată cu metilfenidat. Doza folosită din acest excitant central este de 20 mg/kgcorp la șoareci, declanșând o motilitate crescută în primele trei ore după administrare subcutanată.

Acest efect poate fi anihilat prin administrarea unor soluții extractive apoase de 1000 mg/kgcorp (produs vegetal uscat) de *Penstemon azureus* și *P. barbatus* (herba).

Plante medicinale

Sedative

Genul *Penstemon* Schmidel (Scrophulariaceae) cuprinde 280 de specii originare din America Centrală și de Nord (3). Mai mulți reprezentanți ai genului sînt cultivați în Europă în calitate de plante ornamentale.

Unul din caracterele chemotaxonomice ale familiei Scrophulariaceae este prezența glicozidelor iridoideice. Din *Penstemon barbatus* s-a descris prezența barbatozidei (4), un nou compus din această clasă.

Iridoidele prezintă un efect deprimat asupra sistemului nervos central (7). Pornind de la această constatare ne-am propus urmărirea posibilității efect sedativ al soluțiilor extractive apoase din părțile aeriene a doi reprezentanți ai acestui gen.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Modul de lucru

1. Speciile *Penstemon azureus* Benth. și *Penstemon barbatus* (Cav.) Nutt. (6) au fost cultivate în Grădina Botanică a Institutului de Medicină și Farmacie Tirgu Mureș. S-au recoltat frunzele, inflorescențele împreună cu treimea superioară a tulpinii. Uscarea s-a făcut la 30°C imediat după recoltare.

2. Soluțiile extractive apoase s-au obținut la 3 zile după uscarea părților vegetale din care s-au luat 10 g la care s-au adăugat 100 ml apă

distilată în fierbere ; încălzirea a continuat pe baia de apă timp de 5 minute, după 15 minute lichidul extractiv s-a filtrat prin tifon, completându-se apoi volumul la 100 ml.

3. În calitate de animal de experiență s-au folosit șoareci albi, masculi, cu greutatea corporală de $20 \pm 2,5$ g. În vederea stabilirii motilității animalele au fost introduse câte 10 în cuști pe o sită cu un diametru de 20 cm și cu latura ochiurilor de 2,5 mm pe care s-a împrăștiat uniform 100 g mărgelă de polivinilină de culoare albastru închis, cu un diametru de $2/4$ mm. După diferite intervale s-a cântărit greutatea mărgelilor trecute prin sită în urma mișcărilor animalelor. Această cantitate, considerată ca 100% este direct proporțională cu motilitatea animalelor (5).

În vederea provocării hipermotilității, animalelor cu comportament cunoscut (preselecționate) li s-a administrat un excitant central, metilfenidat (Methylphenidat DCI, Centedrin, G. Richter).

Extractele vegetale au fost administrate intraperitoneal (la lotul martor ser fiziologic). După o oră de la administrarea extractelor s-a injectat subcutanat metilfenidat. La un alt lot de animale a fost administrată aceeași doză de metilfenidat constatându-se o mărire a motilității cu 26—36% față de cea spontană controlată timp de 2 ore. Rezultatele au fost citite după 1, 2 respectiv 3 ore ținându-se cont de observațiile lui Beretz (1).

Efectul sedativ în caz de hipermotilitate provocată se calculează după următoarea formulă :

$$M = \frac{G_2 \times 100}{G_1} - \frac{G_2 \times 100}{G_1}$$

M = motilitatea (%)

G_1 = lotul netratat (greutatea mărgelilor)

G_2 = lotul tratat cu produsul de cercetat și excitant

G_3 = lotul tratat numai cu excitant.

Animalele sînt ținute în condiții de lumină, temperatură (20°C), umiditate atmosferică relativă (70%) constante, izolate fonic. După o perioadă de acomodare de 3 zile și regim alimentar standard produsele se administrează la aceeași oră a zilei (7 dimineața) respectînd bioritmul circadian și ținînd cont de parametrii stabiliți de Chandoke și Ray Chatak (2).

S-au folosit 330 de animale preselecționate pe baza motilității lor spontane în așa fel ca să se încadreze în limitele abaterii standard ale metodei ($\pm 10\%$).

4. Toxicitatea acută s-a determinat la șoareci masculi cu greutatea de $25 \pm 1,5$ prin administrare intraperitoneală, citire la 24 de ore și calcul conform metodei Kärber. Valorile obținute :

$DL_{50} = 8\ 000$ mg/kg ; $DL_{100} = 20\ 000$ mg/kg ; $DL_{50} = 13\ 200$ mg/kg (dozele sînt raportate la produsul vegetal uscat).

REZULTATE

Hipermotilitatea urmărită în funcție de doză și timp rezultă din tabelul I.

Din datele cuprinse în tabelul I rezultă o relație directă între doză și efect. În continuare am folosit doza de 20 mg/kilocorp care poate fi considerată, în condițiile noastre experimentale, ca valoarea DE_{50} .

Rezultatele obținute prin administrarea extractelor de *Penstemon azureus* sint cuprinse în tabelul II.

Din datele cuprinse în tabelul II rezultă că în doza de 1 000 mg/kg soluțiile extractive apoase de *Penstemon azureus* anihilează efectul excitantului central.

Tabelul I

Hipermotilitatea provocată cu metilfenidat

Doza mg/kgcorp	Motilitatea		
	1 oră	2 ore	3 ore
10	108±0,9	112±1,0	114±1,3
20	126±1,3	136±1,4	128±1,3
30	134±1,4	136±1,6	138±1,4
Martor (ser fiziologic)	104±1,1	102±1,1	96±1,0

Tabelul II

Efectul extractelor de *Penstemon azureus* (Pa) asupra hiperomotilității provocate cu metilfenidat (M)

Produse administrate mg/kgcorp	Motilitate		
	1 oră	2 ore	3 ore
M 20	122±1,3	124±1,3	126±1,4
M 20 + Pa 1 000	98±1,1	92±0,9	100±1,0
M 20 + Pa 1 000	90±0,9	80±0,8	78±0,8
M 20 + Pa 3 000	76±0,8	72±0,8	70±0,7
Martor (ser fiziologic)	100±1,1	102±1,1	98±1,0

Tabelul III

Efectul extractelor de *Penstemon barbatus* (Pb) asupra hiperomotilității provocate cu metilfenidat (M)

Produse administrate mg/kgcorp	Motilitate		
	1 oră	2 ore	3 ore
M 20	120±1,2	124±1,3	126±1,3
M 20 + Pb 1 000	96±1,1	99±1,1	105±1,2
M 20 + Pb 2 000	93±0,9	98±1,0	102±1,0
M 20 + Pb 3 000	80±0,7	78±0,8	76±0,7
Martor (ser fiziologic)	100±1,1	102±1,1	98±1,0

Privind acțiunea extractelor apoase de *Penstemon barbatus* datele obținute sint cuprinse în tabelul III.

Din tabelul III rezultă că în dozele de 1 000—2 000 mg/kg extractele de *Penstemon barbatus* anihilează efectul excitant al metilfenidatului în primele două ore după administrare.

CONCLUZII

1. Extractele apoase ale celor două specii cercetate din cadrul genului *Penstemon* Schmidel administrate la șoareci intraperitoneal anihilează efectul excitant central provocat cu metilfenidat administrat subcutanat.

2. În condițiile noastre de lucru la metilfenidat $DE_{50} = 20$ mg. Doza activă din soluția extractivă apoasă obținută din părțile aeriene de *Penstemon azureus* și *Penstemon barbatus* este de 1 000 mg/kiocorp. În doze mai mari se instalează un efect de diminuare a motilității sub valorile normale determinate la martor.

3. Toxicitatea acută (șoarece, administrare intraperitoneală, citire la 24 de ore) $DL_{50} = 13\ 200$ mg/kg.

BIBLIOGRAFIE

1. BERETZ A., BOUNTHANH D., ANTON R. — *Planta Med.*, 1980, 39, 241.
2. CHANDOKE N., RAY CHATAK B. J. — *J. Med. Res.*, 1975, 63, 835.
3. FREEMAN CRAIG C. — *Brittonia*, 1983, 35, 232.
4. JUNIOR P. — *Planta Med.*, 1982, 45, 127.
5. RÁCZ-KOTILLA E., RÁCZ G., JÓSA J. — *Note Bot.*, 1978, 14, 3.
6. RÄUBER H., MÖSCHNER D., SCHRÖDER R. — *Namenliste wichtiger Zierpflanzen*, VEB Deutscher Landwirtschaftsverlag, Berlin, 1984.
7. STICHER O. — *Plant Mono* — Di-and Sesquiterpenoids with Pharmacological or Therapeutical Activity, in: *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity*, Wagner H., Wolff P. (red.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1977.

Articol intrat în redacție la 25.X.1988.

Indicele de clasificare: 615.32 *Penstemon* : 615.785

SUMMARY

Elisabeta RÁCZ-Kotilla, Tünde FÁBIÁN, G. RÁCZ — THE ANTAGONIZING EFFECT OF EXTRACTS FROM *RENSTEMON AZUREUS* AND *P. BARBATUS* (SCRO. PHULARIACEAE) ON HYPERMOTILITY INDUCED BY METHYLPHENIDATE.

Hypermotility induced in mice by administration of methylphenidate in amount of 20 mg per kg of body weight through subcutaneous injection is antagonized by previous administration of aqueous extracts from *Penstemon azureus*, or *P. barbatus* herba (1000 mg/kg of body weight by intraperitoneal injection). By increasing the dose the motility is lowered under the original values established for the control series. The DL_{50} for mice receiving the substance intraperitoneally was of 13 200 mg per kg of body weight per 24 hours.

РЕЗЮМЕ

Елисабета Рац-Котила, Тünde Фабиан, Г. Рац — АНТАГОНИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ЭКСТРАКТОВ ПЕНСТЕМОН АЗУРЕУСА И П. БАРБАТУСА (СКРОФУЛАРИАЧЕЕ) НА ГИПЕРМОТИЛЬНОСТИ ПРОВОЦИРОВАННОЙ МЕТИЛФЕНИДАТОМ

Провоцированная гипермотильность у крысы с метилфенидатом (20 мг. килограмму подожно) антагонизирована предварительным администрированием водного экстракта *Пенстемон азуреус* или *П. барбатуе* (херба, 1000 мг/килотело, внутриверитонеально). Увеличиванием дозы, мотильность снижается под исходными величинами определенными рядом свидетелем.

DL_{50} — 13 200 мг/кг/крыс, внутриверитонеально, 24 часа).

Metoda de determinare cantitativă a rutozidului din produsul vegetal, „*Sophorae flos*“

Engletina Pelegrino, Angela Harles

Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

REZUMAT

S-a pus la punct o metodă de dozare a rutozidului din bobocii floralți de salcâm japonez, bazată pe separarea constituenților chimici prin cromatografie în strat subțire, urmată de determinare spectrofotometrică.

Rutosidum
Plante medicinale

Rutozidul, din punct de vedere chimic 3,3', 4', 5,7 — pentahidroxi flavona — 3 rutozid sau quercetin — 3 rutinozid, este principiul activ major, predominant, din compoziția chimică a florilor de salcâm japonez (5).

Face parte din clasa flavonoidelor numite încă vitamine P deși sînt numeroase controverse în ceea ce privește calitatea lor de vitamine atîta timp cît nu s-au putut stabili fenomene de carență la om (2).

Flavonoidele biologic active numite bioflavonoide prezintă însă acțiuni farmacologice interesante în patologia cardiovasculară (2).

Dintre aceste substanțe, în atenția specialiștilor se menține rutozidul, larg răspîndit în regnul vegetal, în proporții mai ridicate (peste 12%) fiind semnalat în bobocii floralți ai arborelui *Sophora japonica* (1).

Produsul vegetal „*Sophora flos*“ este oficializat în Suplimentul 1984 la Farmacopeea Română ediția a IX-a, care înscrie o metodă de dozare gravimetrică bazată pe extracția rutozidului, purificare și uscare.

În scopul optimizării metodologiei de control analitic, am studiat și am precizat în primul rînd condițiile necesare unei extracții cît mai complete a rutozidului din bobocii floralți de salcâm japonez, în funcție de solventul folosit, raportul drog-solvent, timpul de extracție, temperatură.

Din cercetările întreprinse a rezultat că menținerea produsului vegetal în alcool 50° (1 g în 100 ml) timp de 10 minute pe baia de apă în fierbere, asigură extracția rutozidului într-o cantitate mai mare decît prin extracția cu metanol descrisă în Suplimentul 1984 la Farmacopeea Română, Ediția a IX-a.

Am întreprins un studiu comparativ al metodelor cromatografice în strat subțire din care a rezultat că cea mai bună separare cromato-

grafică a rutozidului din soluția extractivă, se obține folosind ca adsorbant silicagelul G activat în sistemul de solvenți: acetat de etil-acid acetic — apă (10:2:1,5).

Am studiat condițiile de eluare a rutozidului de pe placa cromatografică în funcție de solvent, temperatură, agitare. A rezultat că este necesar reluarea rutozidului cu 10 ml alcool 96°, menținând flaconul 5 minute, sub agitare, pe baia de apă în fierbere.

Pentru dozarea spectrofotometrică a rutozidului separat cromatografic am adăugat o soluție de acid acetic 0,12% conform monografiei „Rutosidum” din Farmacopeea Română, ediția a IX-a.

Am stabilit absorbanta la $\lambda = 362$ nm față de rutozid, substanță de referință, prelucrată în același mod.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivi :

— plăci de silicagel G 20 × 20 cm, 0,25 mm, activate 30 de minute la 105°C ;

— sistem de solvenți : acetat de etil — acid acetic — apă (10:2:1,5):

— alcool 50° ;

— alcool 96° ;

— acid acetic 0,12 g ;

— rutozid 0,12% (s.r.) uscată conform Farmacopeei Române, IX, în alcool 50°.

Tehnica de lucru

1,000 g pulbere de flori (V) se extrage cu 100 ml alcool 50°, la reflux, pe baie de apă în fierbere, timp de 10 minute.

Soluția extractivă decantată, caldă, se filtrează prin pilnie cu placă poroasă G₃, la vid ; apoi, după răcire, se completează cu același solvent în balon cotat de 100 ml.

Pe placa cu stratul de silicagel se aplică linear, pe o distanță de 2 cm, câte 1 ml din soluția extractivă și din soluția de rutozid (s.r. 0,12%).

Placa se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant și se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de 15 cm de la linia de start.

Se usucă și se examinează în vizibil și în lumină ultravioletă la 254 nm.

Pata de rutozid a probei și respectiv a substanței de referință se extrage cu câte 10 ml alcool 96°, la cald (pe baia de apă în fierbere), timp de 5 minute, sub agitare.

Soluțiile alcoolice de rutozid se separă de silicagel prin centrifugare la 1000 de rotații/minut timp de 5 minute și se aduc apoi în câte un balon cotat de 10 ml.

Se adaugă câte 0,10 ml acid acetic 0,12%, se completează la semn cu alcool 96° și se determină absorbanta la $\lambda = 362$ nm față de soluția mărtor.

Soluția mărtor se prepară astfel: o porțiune de silicagel de pe placă, aproximativ egală cu spotul rutozidului, se extrage cu 10 ml alcool 96° în aceleași condiții.

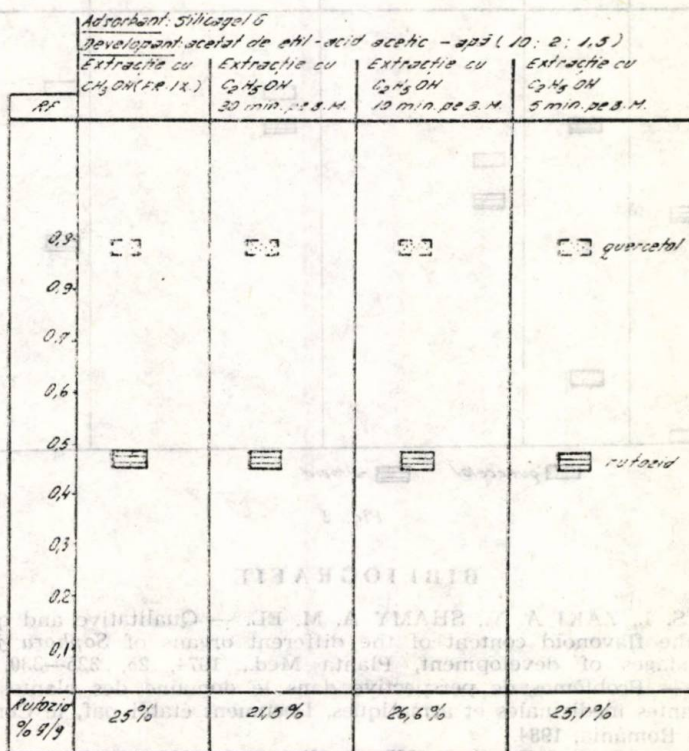


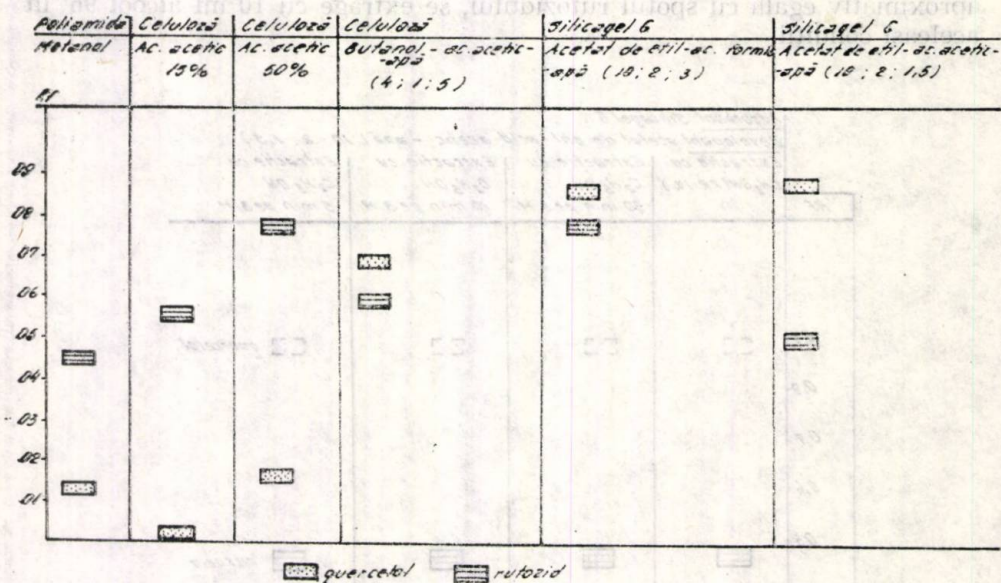
Fig. 1

CONCLUZII

S-a întreprins un studiu al metodelor de extracție a rutozidului din produsul vegetal „*Sophorae flos*” oficializat în Suplimentul 1984 la Farmacopeea Română, ediția a IX-a. Comparativ cu metoda de extracție prevăzută în monografie, cercetările au arătat că rezultatele cele mai bune se obțin folosind alcoolul de 50° ca solvent și menținând probele pe baia de apă în fierbere timp de 10 minute — (fig. 1).

Pe baza unui studiu cromatografic comparativ, s-a stabilit că soluția obținută prin extracția bobocilor floralii uscați de *Sophroa japonica* cu alcool 50° este separată cel mai bine pe plăci de silicagel G activat 30 de minute la 105°C în sistemul de solvenți acetal de etil — acid acetic — apă (10:2:15 (fig. 2).

În aceste condiții stabilite, este posibilă eluarea petei rutozidului de pe placa cromatografică și dozarea sa spectrofotometrică conform metodei descrise în Farmacopeea Română, IX, monografia „Rutosidum”, față de o substanță de referință prelucrată în același mod.



BIBLIOGRAFIE

1. BALBAA S. I., ZAKI A. Y., SHAMY A. M. EL. — Qualitative and quantitative study of the flavonoid content of the different organs of *Sophora japonica* at different stages of development, *Planta Med.*, 1974, 25, 325—330.
2. RACZ G. — Problèmes de perspective dans le domaine des plantes médicinales — Plantes médicinales et aromatiques, Document établi par le Centre commun ONUDI — Roumanie, 1984.
3. * * * — Farmacopeea Română, IX, Suplimentul 1984.
4. * * * — Farmacopeea Română, IX, monografia „Rutosidum”.
5. * * * — Index Merck, 1976.

Articol intrat în redacție la 31.X.1988.

Indicele de clasificare : 615.772.1:615.32 *Sophora*

SUMMARY

Engelina Pelegrino, Angela Harles — A METHOD FOR THE QUANTITATIVE ESTIMATION OF RUTOSIDE FROM SOPHORE FLOS

A method is proposed for the dosage of rutoside from flower buds of the Japanese locust tree, based on separation of chemical constituents by thin-layer chromatography followed by spectrophotometric determination.

РЕЗЮМЕ

Енгелтина Пелегрини, Анджела Харлес — СПОСОБ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РУТОЗИДА ВЕГЕТАЛЬНОГО ПРОДУКТА „СОФОРЕ ФЛОС”

Усовершенствован способ дозирования рутозида почек цветов японской акации, основан на сепарации химических составляющих хроматографией тонким слоем, следовательно спектрофотометрическим определением.

Testarea granulomului experimental prin RMN în impulsuri

Denisa Mihele, Elena Cristea, Șt. Tămășdan

Facultatea de Stomatologie și Farmacie, I.M.F. București.

REZUMAT

S-a investigat posibilitatea determinării granulomului experimental prin metoda rezonanței magnetice nucleare în impulsuri, folosind un aparat românesc — spectrometrul de RMN în impulsuri tip AREMI-78 produs de I.F.I.N. București.

Metoda oferă posibilitatea unică de măsurare a probei ori de câte ori este necesar, metoda fiind nedestructivă, comparativ cu tehnicile curente aplicate la farmacodinamie experimentală, în plus este rapidă cu un consum redus de energie electrică.

Rezultatele determinărilor sînt similare cu cele obținute prin metoda clasică, prin uscare la etuvă.

Granulom

Diagnostic

Rezonanța magnetică nucleară

Metoda clasică de testare a granulomului experimental constă în determinarea gravimetrică a umidității peletului introdus la șobolani. Menționăm că metoda granulomului experimental se aplică în mod curent în cercetarea substanțelor antiinflamatoare. Aceasta constă în implantarea subcutanată în regiunea dorsală de fragmente de tifon sau vată sterile la șobolani, care după 6—8 zile sînt excizate și se usucă la etuvă pînă la greutate constantă (7—9 ore), determinînd astfel cantitatea de lichid care se acumulează ca urmare a reacției locale. Metoda necesită un consum mare de timp și energie electrică.

Datorită acestor considerente, în lucrarea de față ne-am propus să introducem metoda RMN în impulsuri pentru aceste determinări, metodă care este rapidă (durează sub un minut) și are un consum neglijabil de energie electrică.

Principiul metodei se bazează pe faptul că apa conține în moleculă nuclee de hidrogen care sînt paramagnetice (au moment magnetic și cinetic propriu). Substanța de studiat se așază într-un cîmp magnetic static puternic. Nucleele paramagnetice (protonii) se orientează în cîmpul magnetic exterior și apare o magnetizare a probei. Cu ajutorul unei bobine care înconjură proba, se aplică un cîmp de radiofrecvență. Se constată că la frecvența dată care depinde de cîmpul magnetic aplicat și de raportul giromagnetic al protonilor, în bobina de radiofrecvență se induce un semnal electric. Acesta este proporțional, printre altele,

cu numărul de nuclee paramagnetice, deci cu numărul atomilor de hidrogen din probă.

Pentru efectuarea determinărilor s-a utilizat spectrometrul de RMN în impulsuri AREMI-78, construit la IFIN-București, cu frecvența de lucru 25 MHz.

Programatorul aparatului conține 6 programe diferite. Pentru determinări am folosit programul 1, care înregistrează la adresa 0 linia de nul a aparatului și la adresa 1 valoarea totală a semnalului. Făcând diferența celor două numere, înmulțind-o cu o constantă care depinde de amplificarea aparatului și raportând-o la greutatea probei se obține umiditatea în procente.

$$U \% = \frac{(S_1 - S_0) K_1 + K_2}{G} \times 100$$

în care :

S_1 = numărul de la adresa 1

S_0 = numărul de la adresa 0

K_1, K_2 = constante care depind de amplificarea folosită

G = greutatea probei în mg.

Aparatul permite efectuarea determinărilor pe 4 amplificări (200, 100, 50 și 25) în funcție de cantitatea de apă din probă.

În cazul de față, s-au utilizat amplificările 50, și 100, acestea fiind cele corespunzătoare cantității de apă din probele studiate.

Valoarea constantei K rezultă din trasarea curbelor de etalonare ale aparatului și este egală cu :

$$K_1 (50) = 0,557$$

$$K_2 (50) = 10,92$$

$$K_1 (100) = 0,185$$

$$K_2 (100) = 19,49.$$

Pentru determinări s-au confecționat meșe de tifon lungi de 1—1,5 cm și cu diametrul de 0,5 cm, sterilizate la 120°C și cîntărite. Acestea se introduc în condiții aseptice subcutanat la șobolani. După 6 zile se sacrifică animalele și se recoltează tifonul și țesutul înconjurător care se trec în tuburi special confecționate pentru testare și se cîntăresc. Apoi se introduce fiecare probă în spectrometrul RMN în impulsuri, se fac măsurătorile și se calculează procentul de umiditate al fiecărei probe.

Metoda descrisă mai sus a fost aplicată în paralel cu metoda clasică (gravimetrică) pe 50 de probe de granulom experimental. În tabelul I sînt redate rezultatele determinărilor obținute prin ambele metode.

Metoda de testare a granulomului experimental prin RMN în impulsuri prezintă avantajele următoare :

- este o tehnică nedestructivă și se poate repeta ori de cîte ori este nevoie, dacă probele se păstrează în bune condiții ;
- se efectuează rapid, iar rezultatele sînt similare cu cele obținute prin tehnica obișnuită de lucru, gravimetrică ;
- necesită un consum redus de energie electrică, cunoscută fiind valoarea ridicată a necesarului de energie electrică al etuvei pentru a fi menținută o temperatură constantă de 70—80°C.

În concluzie, s-a stabilit o metodă ușoară, rapidă, economică și precisă pentru testarea granulomului experimental, investigare folosită în studiul substanțelor cu acțiune antiinflamatoare.

**Determinarea umidității peletului de tifon efectuată prin
metoda RMN în impulsuri și gravimetric**

Nr. probei	U% prin RMN	U% gravimetric
1	73,42	73,80
2	75,23	74,73
3	73,77	73,66
4	71,96	72,06
5	72,58	71,55
6	75,72	75,43
7	74,10	74,43
8	75,04	75,25
9	75,67	74,88
10	71,04	70,85
11	73,58	73,56
12	69,55	68,79
13	68,01	68,01
14	65,95	65,71
15	70,54	70,50
16	78,69	74,89
17	78,87	75,95
18	74,87	71,44
19	74,32	70,67
20	70,58	66,55
21	74,62	70,90
22	71,96	69,46
23	74,48	71,67
24	71,02	72,30
25	71,03	72,33
26	71,45	70,26
27	68,29	69,91
28	72,89	74,28
29	73,63	74,91
30	78,48	74,66
31	70,50	68,26
32	70,45	73,09
33	70,44	72,08
34	71,84	72,37
35	70,66	73,96
36	70,67	70,06
37	71,23	73,06
38	74,14	71,56
39	72,68	73,27
40	69,90	69,73
41	70,52	65,49
42	74,24	78,05
43	77,70	78,77
44	70,06	70,51
45	77,92	75,86
46	76,52	75,04
47	71,14	73,16
48	76,08	76,31
49	72,64	73,33
50	69,19	71,80
Umiditatea %		
medie (U)	72,9612	72,5361
σ_{n-1}	$\pm 2,99970$	$\pm 2,95167$

BIBLIOGRAFIE

1. ABRAHAM A. — The principles of nuclear magnetism, Oxford, Clarendon Press, New York, 1961.
2. ANDREW E. R. — Nuclear magnetic resonance, University Press, Cambridge, 1955.
3. DOBRESCU D., CRISTEA E., MURGU L., CRISTEA A. — Farmacodinamie, lucrări practice, Litografia I.M.F., p. 174, București, 1973.
4. TURNER R. — Screening methods in pharmacology, Academic Press, New York — Londra, 1965, 1, 158.
5. URSU I. — Rezonanță electronică de spin, Edit. Academiei R.S.R., București, 1973.

Articol intrat în redacție al 4.IV.1988.

Indicele de clasificare : 616—002.7—073.812—092.9

S M M A R Y

Denisa Mihele, Elena Cristea, Șt. Tămășdan — TESTING OF EXPERIMENTAL GRANULOMA BY IMPULSE NMR.

A possibility was investigated, for the determination of the experimental granuloma with a nuclear magnetic resonance methodology using a romanian device — impulse NMR spectrometer type AREMI-78, manufactured by the Institute for Nuclear Physics and Engineering. This method provides an unique possibility to measure the samples as manytimes as is necessary. This is a non-destructive method, as compared with currently used techniques applied in experimental pharmacodynamics. It is also a much more rapid technique and uses only small amounts of energy. The results of the determinations are similar to those obtained with the classical method which uses dried samples.

Р Е З Ю М Е

Дениса Михеле, Елена Кристя, Ш. Тэмэщдан — УСПЫТАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГРАНУЛОМА ЧЕРЕЗ РМН В ИМПУЛЬСАХ

Рассмотрена возможность определения экспериментального гранулома способом магнетического ядерного резонанса в импульсах, употребляя румынский аппарат — спектрометр РМН в импульсах типа АРЕМИ-78 изготовлен на ИФИН г. Бухарест.

Способ дает уникальное возможность измерения проб столько сколько раз необходимо, способ недеструктивный, сравнительно другим обычно применяемых в экспериментальной фармакодинамии, кроме этого быстрый, с сокращенным расходом электроэнергии.

Результаты определений подобные полученным классическим способом, сушкой в сушильном шкафу.

Saponinele triterpenice din *Stellaria media* (L.) Cyr.

Viorica Hodișan, Alexandrina Sâncrăian

Facultatea de Stomatologie și Farmacie I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT

S-au izolat și s-au caracterizat organoleptic și fizico-chimic saponinele triterpenice din *Stellaria media* (L.) Cyr. — rocoină (fam. Caryophyllaceae).

Conținutul mediu în saponine în planta provenită din flora spontană este de 4,50 g/100 g material lipsit de umiditate, iar în extractele fluide de 3,80%.

Prin cromatografie în strat subțire de silicagel G totalul triterpenic se separă, în 3 fracțiuni saponozidice; agliconul principal identificat cromatografic și confirmat prin analiză spectrală în UV este gipsogenina.

Totalul triterpenic izolat nu are proprietăți hemolizante în concentrații de 5%.

Plante medicinale

Saponine

Stellaria media (L.) Cyr. — Rocoină (farm. Caryophyllaceae) este o plantă comună în toate regiunile țării, pe terenuri cultivate și în jurul gospodăriilor ca specie ruderală.

Are o rădăcină fusiformă, tulpină subțire, fragilă, de 20—40 (80) cm, prevăzută cu frunze ovale, opuse și cu flori albe, grupate în dichazii rare. Fructul său este o capsulă, cu semințe reniforme, de culoare brun-negricioasă (20).

Planta se poate recolta tot timpul anului fiind în floare din lunile martie-aprilie până în octombrie-noiembrie.

Deși face parte din Nomenclatorul Trustului Plafar, *Stellaria media* în țara noastră se utilizează numai empiric în arsuri, la vindecarea gangrenelor, în hemoroizi (3, 4, 6). În schimb, se exportă în cantități mari.

Gessner (1974) și Hoppe (1975) citează utilizarea plantei în reumatism, în afecțiuni ale articulațiilor, inclusiv în gută, în psoriazis, ca remediu homeopatic în diverse afecțiuni (7, 11). În Statele Unite se folosește în dermatoze, în infecții oculare și în ulcere (14), iar Valnet (1979) o indică pentru proprietățile sale tonice în convalescențe, în afecțiuni cardiace, renale, pulmonare și în hemoroizi (16).

Dintre componenții chimici citați în literatură menționăm: saponine, fără a se specifica natura lor, ulei gras, acid silicic, magneziu, fier,

Farmacia, vol. XXXVII, nr. 2, anul 1989

oxid de calciu, vitamine (9, 11, 16). Din rădăcina speciei *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* s-au izolat 2 componente C-glicozil-flavonoidice, α -spinasterol și stigmasterol și derivați flavonici (wagonină (18)).

În lucrare prezentăm rezultatele noastre cu privire la studiul saponinelor triterpenice în ceea ce privește izolarea, analiza calitativă, cantitativă și proprietățile organoleptice, fizico-chimice și biologice (IH).

MATERIAL ȘI METODA

Studiul saponinelor s-a făcut pe planta întreagă recoltată din flora spontană în plină floare. Produsul s-a uscat, și s-a pulverizat (sit. VI).

În paralel, cercetarea lor s-a făcut și din extracte fluide preparate cu alcool de 70° din plantă uscată prin metoda percolării (19).

Izolarea și determinarea cantitativă a saponinelor s-a făcut din material uscat, degresat în prealabil în cloroform, după care s-a extras de 2 ori succesiv în metanol, la reflux pe o baie de apă. Extractele metanolice s-au reunit și s-au concentrat la rotavapor pînă la consistență siropoasă. Extractul concentrat s-a turnat apoi în fir subțire, sub agitare, în acetona în care saponinele au precipitat. După filtrare, precipitatul obținut se usucă la exicator se pulverizează și se cîntărește cantitatea de pulbere obținută raportîndu-se la 100 g material uscat (8).

Analiza calitativă a saponozidelor. Pentru cercetarea lor s-a folosit cromatografia în strat subțire de silicagel G și sistemele: n-butanol-acid acetic-apă (6:3:1), n-butanol-acid acetic-apă (4:1:5) și cloroform-metanol-acid-acetic-apă (25:15:4:2) (2, 15). Identificarea lor s-a făcut după revelare cu reactiv Liebermann-Burchard după încălzire la 110°C timp de 5—7 minute (21).

Agliconii au fost puși în evidență după hidroliză la cald. În acest scop 10 mg din totalul triterpenic s-au menținut 4 ore pe o baie de apă la reflux într-un amestec format din 2 ml HCl 2N, 1 ml apă, 1 ml dioxan și 1 ml benzen. După răcirea amestecului, agliconii s-au extras într-o pilnie de separare, de 2 ori, cu cîte 3 ml cloroform. Soluțiile cloroformice s-au reunit, s-au spălat de aciditate cu apă și s-au deshidratat cu sulfat de sodiu anhidru apoi s-au concentrat la 0,5 ml (2, 8).

25 μ l din soluția concentrată s-au spotulat pe o placă pe care s-a întins un strat de silicagel în 0,25 cm activată la 110°C în paralel cu 25 μ l dintr-o soluție obținută în condiții similare din saponină Merck. Pentru dezvoltare, s-au folosit 2 amestecuri: I ester de petrol-benzen-acetat de etil-acid acetic (30:60:18:1,5) și II n butanol-etanol-apă (7:2:5); în primul caz revelarea s-a făcut cu acid fosfotungstic 25% în etanol iar în al 2-lea cu soluție 20% H_2SO_4 după care plăcile s-au încălzit 10 minute la 110°C (2, 10, 12, 13).

Prezența gipsogeninei s-a confrimat prin analiză spectrală în ultraviolet.

Spoturile corespunzătoare a gliconilor s-au separat preparativ de pe cromatograme și s-au eluat în metanol absolut. Înregistrările s-au făcut la un aparat SPECORD UV VIS și s-au comparat cu cele ale gipsogeninei obținută prin hidroliza saponinei Merck.

Proprietățile organoleptice și fizico-chimice ale totalului triterpenic izolat: aspectul, culoarea, mirosul, pH-ul în soluție de 1% și solubilitatea s-au analizat prin metodele prevăzute în Farmacopeea Română (19). Indicele hemolitic (IH), caracteristic pentru un mare număr de saponine,

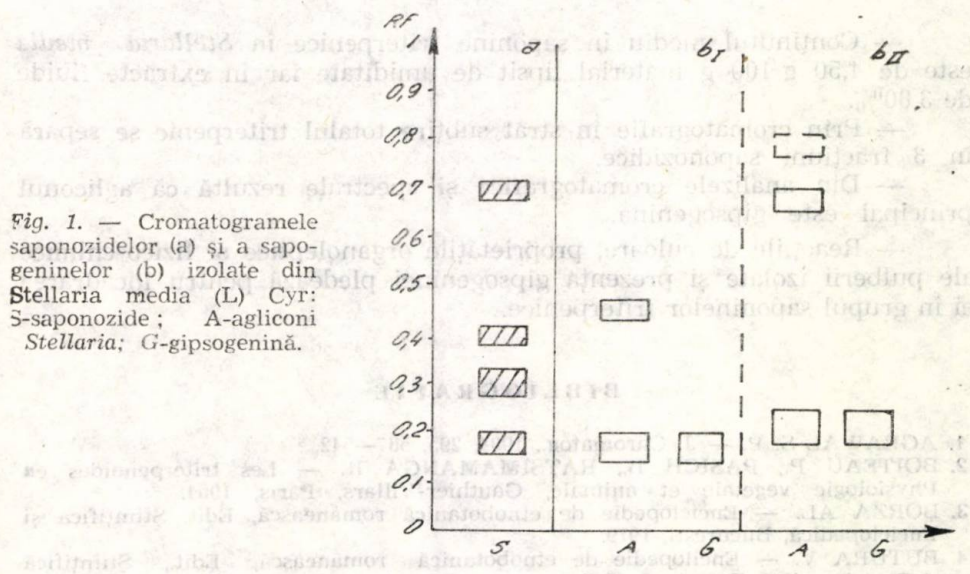
s-a analizat pe soluții 5% obținute din pulbere și pe extracte 10% realizate din produs vegetal uscat, folosind suspensii de hematii 20% preparate din sânge de bovină defibrinat (19).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din *Stellaria media* recoltată din flora spontană în timpul înfloririi, în perioada de primăvară, s-a izolat și s-a determinat gravimetric un conținut mediu în saponine triterpenice de 4,50 g/raportat la 100 g produs vegetal lipsit de umiditate iar în extracte de 3,80%.

Saponozide. Prin cromatografie în stratul subțire, pulmerea obținută se separă în 3—4 fracțiuni, în funcție de sistemul de solvenți folosit. În sistemul n. butanol-acid acetic-apă (6:3:1), după revelare cu reactivi Liebermann-Burchard și încălzire la 110°C fracțiunile se găsesc la $R_f = 0,17, 0,30$ — care este cea mai bine reprezentată, la $R_f = 0,40$ și $0,69$ și sînt de culoare brună (fig. 1 a).

Agliconi. În primul sistem de solvenți utilizați la separarea saponinilor, pe cromatogramă se evidențiază 2 zone, la $R_f = 0,17$, cea mai extinsă, și la $R_f = 0,45$; iar în cel de al 2-lea 3 zone de culoare violetă la $R_f = 0,22, 0,67$ și $0,78$. În ambele cazuri, zona cea mai extinsă are aceeași valoare R_f și nuanță cu zona dată de gipsogenină. (fig. 1 b).



Și din analiza spectrală rezultă că agliconul principal la *Stellaria media* este gipsogenina, acesta avînd maxima de absorbție în UV la 209 nm la fel cu maxima de absorbție a gipsogeninei etalon (fig. 2).

Proprietăți. Totalul triterpenic izolat se prezintă sub formă de pulbere de culoare alb-verzuie, lipsită de miros, cu pH în soluție de 1% de 5,4. Soluția 1% după agitare timp de 10 minute formează o spumă abundentă.

dentă care persistă mai mult de 30 de minute. Pulberea este foarte higroscopică, solubilă în apă, în metanol, insolubilă în etanol și metanol absolut, în cloroform și în acetonă. În concentrație de 5% în ser fiziologic nu prezintă proprietăți hemolizante.

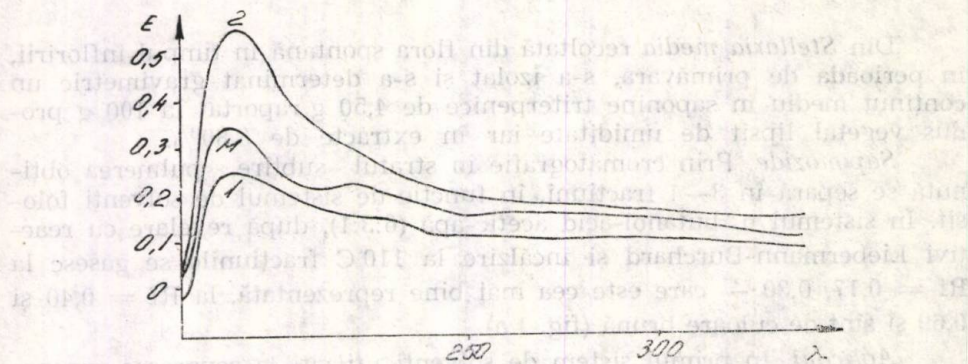


Fig. 2. — Spectrul în UV al gipsogeninei ; 1, 2-probă izolată preparativ prin CSS ; M-gipsogenină martor.

CONCLUZII

— Conținutul mediu în saponine triterpenice în *Stellaria media* este de 4,50 g/100 g material lipsit de umiditate iar în extracte fluide de 3,80%.

— Prin cromatografie în strat subțire totalul triterpenic se separă în 3 fracțiuni saponozidice.

— Din analizele cromatografice și spectrale rezultă că agliconul principal este gipsogenina.

— Reacțiile de culoare, proprietățile organoleptice și fizico-chimice ale pulberii izolate și prezența gipsogeninei pledează pentru încadrarea ei în grupul saponinelor triterpenice.

BIBLIOGRAFIE

1. AGRAWAL S. P. — J. Chromatog., 1984, 295, 537—542.
2. BOITEAU P., PASICH B., RATSIMAMANGA R. — Les triterpenoides en Physiologie vegetale et animale, Gauthier-Villars, Paris, 1964.
3. BORZA AL. — Enciclopedie de etnobotanică românească, Edit. Științifică și Enciclopedică, București, 1979.
4. BUTURA V. — Enciclopedie de etnobotanică românească, Edit., Științifică și Enciclopedică, București, 1979.
5. CHAVALI S. R. și colab. — Int. J. Immunopharmacol., 1987, 9, 6, 675—683.
6. CRĂCIUN F., BOJOR O., ALEXAN M. — Farmacia naturii, Edit. Ceres, București, 1976.
7. GESSNER-OPZEGHOWSKI — Gift und Arzneipflanzen von Mitteleuropa, Heidelberg, 1974.
8. GRECU LUCIA — Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1973.
9. HEGNAUER R. — Chemotaxonomie der Pflanzen, Bd. III, Birk, Verlag Basel, Stuttgart, 1969.
10. HIAI S. și colab. — Planta Med., 1976, 29, 2, 116—122.
11. HOPPE A. H. — Drogenkunde, Bd. I, Auflage W. de G., Berlin-New-York.

12. JUKHANANOV D. H., SAPUNOVA L. A. — Rastit. resursi., 1976, 12, 2, 244—247.
13. KARTING TH. și colab. — Planta Med., 1972, 21, 1, 29—34.
14. KROCHMAL A., KROCHMAL CONNIE — A guide to the Medicinal Plants of the United States, Quadrangle, New York, Times, Book Co., 1975.
15. ODANI T. — Chem. Pharm. Bull., 1983, 31, 10, 3697.
16. VALNET J. — Phytotherapie, Traitement des maladies par les plantes, Maloine S. A., Paris, 1979.
17. VARSHNEY I. P. și colab. — Fitoterapia, 1985, 56, 4, 254—256.
18. YASUKAWA K. și colab. — Yakugaku Zasshi, 1981, 1, 64—66 și 1982, 102, 3, 292—294.
19. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Edit. Medicală, București, 1976.
20. * * * — Floră R.P.R. II, Edit. Academiei R.P.R., București, 1953.
21. * * * — Dyeing Reagents for Thin Layer and Paper Chromatography, E. Merck, Darmstadt, 1974.

Articol intrat în redacție al 17.XI.1988.

Indicele de clasificare: 615.761.35:615.32 *Stellaria*

SUMMARY

Viorica Hodisan, Alexandrina Sincrăian — TRITERPENIC SAPONINS FROM *STELLARIS MEDIA* (L.) CYR.

The authors have isolated and determined the organoleptic and the physical and chemical features of the triterpenic saponins obtained from *Stellaris media* (L.) Gyr. (from the Caryophyllaceae family). The median contents of saponins in the plant from the spontaneous flora is of 4.50/100 g of dry substance, and in the fluid extracts it is of 3.80%. Thin-layer chromatography on silica gel (G) achieved separation of the total triterpenic compounds in 3 saponozidic fractions. The main aglycon identified by chromatography and confirmed by UV spectral analysis was gypsogenine. The total triterpenic compound does not have hemolysing properties in 5% concentrations.

РЕЗЮМЕ

Вюрика Ходишан, Александрина Синкрэян — ТРИТЕРПЕНОВЫЕ САПОНИНЫ ИЗ *СТЕЛЛАРИЯ МЕДИЯ* (Л.) ЧИР.

Изолировались и органолептически и физико-химически охарактеризовались тритерпеновые сапонины из *Стеллария медиа* (Л.) Чир. — рокоин (фам. Карюфиллацеа).

Среднее содержание сапонины в растении спонтанной флоры 4,50 г/100 г материал без влажности, а жидкие экстракты 3,80%.

Хроматографией тонким слоем силикагеля Г полностью тритерпенический выделяется в 3 сапозидные фракции; основной агликон хроматографически обнаружен и подтвержденный спектральным анализом в УФ гипсогенин.

Общее количество изолированное тритерпенично обладает гемолизирующими свойствами в концентрациях 5%.

REFERATE

STUDIU DE BIODISPONIBILITATE PENTRU 8 PREPARATE DE SĂRURI DE CALCIU PRIN TESTUL DE ÎNCĂRCARE CALCICĂ ORALĂ, J. C. Ruiz, C. Levy, R. Bellony, P. Fardellone, J. L. Sebert, „Reuniunea Societății Franceze de Terapeutică și Farmacologie Clinică”, Reims, 10 iunie 1988, *Thérapie*, 1988, 43, 329

Biodisponibilitatea a 8 preparate calcice a fost studiată la 26 subiecți voluntari sănătoși, utilizându-se testul de încărcare calcică orală (Testul PAK). Va-

riațiile calciuriei după încărcarea orală sînt semnificativ mai crescute (creșterea de 200%) în cazul administrării de pidolat de calciu. Citratul, preparatele care asociază mai multe săruri (Calciforte, Calcium Sandoz) și Eluocalcic antrenează o creștere a calciuriei cuprinsă între 85 și 121%. Din contră, preparatele pe bază de pudră de os (Ossopan) și fosfatul tricalcic au o mai bună biodisponibilitate, creșterea calciuriei fiind cuprinsă între 48 și 60%. Preparatele calcice, care induc cel mai puternic răspuns calciuric sînt în mod egal acelea care antrenează o mai mare

creștere a calcemiei ($p < 0,01$) și o mai bună frinare paratiroidiană ($p > 0,001$), ceea ce întărește valabilitatea testului de încărcare calcică orală ca martor al absorbției intestinale a calciului.

Diferențele observate *in vivo* sînt în parte explicate prin diferențele de solubilitate ale diverselor preparate de calciu, după cum arată studiile de dizolvare efectuate *in vitro*.

Aceste rezultate subliniază rolul important al naturii sării de calciu în biodisponibilitatea preparatelor calcice și incită la a ține cont de acest factor în timpul utilizării sărurilor de calciu în terapeutică.

Farm. Silvia Cherecheș

UTILIZAREA VECTORILOR COLOIDALI BIODEGRADABILI (NANOPARTICULE) PENTRU ȚINTAREA MEDICAMENTELOR ANTIBIOTICE ȘI ANTICANCEROASE, P. Couvreur, „Reuniunea Societății Franceze de Terapeutică și Farmacologie Clinică”, Reims, 10 iunie 1988, Thérapie, 1988, 43, 326

Oarecum părăsite de cercetătarea farmaceutică, formele galenice au evoluat cu moderație în cursul timpului. Ade-sea, formele de administrare s-au considerat ca o simplă prezentare a principiului activ. Foarte recent, totuși, formularea farmaceutică a apărut ca un element determinant al activității medicamentoase. Această evoluție se explică nu numai prin necesitatea de a remedia o distribuție tisulară, deseori inadecvată, a diversilor compuși farmaceutici (cazul medicamentelor anticancerogene), dar și prin necesitatea rea-

lizării unor forme ultradispersate, capabile de a produce o penetrare intracelulară, adică intralizozomală a substanțelor active (cazul antibioticilor).

În acest sens, au fost puse la punct nanoparticulele biodegradabile pe bază de policianoacrilat de alkil. Avînd un diametru cuprins între 0,05 μ și 0,20 μ , aceste sisteme ultradispersate asigură o foarte mare suprafață specifică și sînt ca atare capabile de a absorbi în sinul rețelei lor polimerice numeroase substanțe medicamentoase cu un randament bun. Medicamentul este eliberat în organism, pînă cînd matricea poliacrilică nanoparticulată este hidrolizată de către esteraze.

Posibilitatea ca nanoparticulele să fie folosite pentru țintarea medicamentelor anticancerogene (dexorubicina) a fost evaluată pe un model experimental de metastaze hepatice. Bazat pe tropismul vectorului pentru ficat, acest studiu a relevat o importantă reducere a numărului de metastaze la animalele tratate cu dexorubicină fixată pe nanosfere. Pentru anumite scheme de administrare, o dispariție totală a metastazelor a putut fi observată. În plus, posibilitatea de reducere a toxicității intrinseci a fost, de asemenea, demonstrată.

Rezultate spectaculare s-au obținut în tratamentul infecțiilor intracelulare experimentale (*L. monocytogenes* și *S. typhimurum*). Caracterul lizozomotrop al nanoparticulelor favorizează, de fapt, importanta concentrație de antibiotic în vecinătatea imediată a bacteriei. Aceasta se traduce printr-o reducere însemnată a numărului de germeni hepatici și splenici.

Conf. Vasilică Antonescu

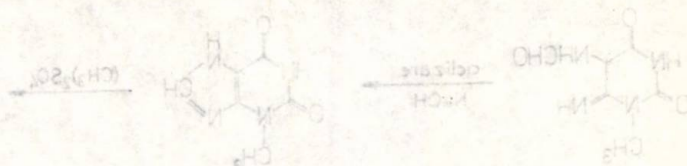
REZUMAT

Studiul de biodisponibilitate pentru preparatul de 25 mg de calciu prin traseul oral de încărcare calcică orală (Cal-Load) a fost realizat la 10 subiecți sâni. Rezultatele au arătat că preparatul de 25 mg de calciu este bine absorbit și că biodisponibilitatea este înaltă. Acest rezultat este în concordanță cu rezultatele obținute în studiile anterioare care au demonstrat că preparatul de 25 mg de calciu este bine absorbit și că biodisponibilitatea este înaltă.

STUDIU DE BIODISPONIBILITATE PENTRU UN PREPARAT DE 25 MG DE CALCIU PRIN TRASEUL ORAL DE ÎNCĂRCARE CALCICĂ ORALĂ (CAL-LOAD) LA 10 SUBIEȚI SÂNI. Rezultatele au arătat că preparatul de 25 mg de calciu este bine absorbit și că biodisponibilitatea este înaltă. Acest rezultat este în concordanță cu rezultatele obținute în studiile anterioare care au demonstrat că preparatul de 25 mg de calciu este bine absorbit și că biodisponibilitatea este înaltă.

Rezultatele obținute în studiul de biodisponibilitate pentru preparatul de 25 mg de calciu prin traseul oral de încărcare calcică orală (Cal-Load) la 10 subiecți sâni au arătat că preparatul este bine absorbit și că biodisponibilitatea este înaltă.

formulă structurată în mediul apos (NaOH) cu formarea de 3-metilxantină. Aceasta, la rândul ei, este oxidată în 3,7-dimetilxantină, care apoi prin tratare cu sulfat de metil, conduce la 3,7-dimetilxantină (fig. 1). Teobromina obținută se solubilizează în soluție alcalină și se precipită.



Separarea și identificarea unor derivați N-metilați ai xantinei prin cromatografia pe strat subțire

C. Măruțoiu¹, C. Sirbu², Alexandrina Cenan¹,
T. Bortos¹, Mariana Schenker¹

REZUMAT

În lucrare sînt prezentate rezultatele obținute la separarea unor derivați N-metilați ai xantinei pe straturi cu silicagel R și silicagel R de înaltă performanță și luminoși (254+366 nm). Ca fază mobilă s-a utilizat amestecul format din: cloroform-acetonă-a-propanolamoniac 25% (3:3:4:1 și 3,5:3,5:0,5 v/v), iar detecția s-a făcut în lumina UV. Limita de detecție a fost de 0,05—0,01 g/spot.

Xanthin

Cromatografie pe straturi subțiri

Avînd în vedere caracteristicile de performanță deosebite ale cromatografiei pe strat subțire (ușurința folosirii, timpul scurt de analiză, sisteme multiple de detecție, sensibilitate și selectivitate înaltă etc.), aceasta a devenit o metodă universală de analiză, aprecindu-se că ar trebui să nu lipsească din nici un laborator indiferent de profilul acestuia. În industria farmaceutică, de exemplu, cromatografia pe strat subțire este, pe departe, cea mai utilizată metodă în studiul și controlul total al medicamentelor.

Cu toate că prezintă un interes deosebit, așa cum reiese și din consumul crescînd de cafeină și teobromină în industria farmaceutică, în literatura de specialitate există un număr relativ redus de lucrări care se ocupă cu studiul analitic al acestor compuși. Cele mai multe lucrări de felul acesta utilizează cromatografia pe strat subțire cu detecție în ultraviolet, folosind ca fază staționară silicagel G (1, 2), silicagel H (3, 4) sau silicagel 60 PF₂₅₄ (5).

Ca metodă de detecție cea mai des utilizată a fost detecția în ultraviolet la 254 nm, (4, 5) sau prin pulverizare cu reactivul Dragendorff (1) ori Dragendorff modificat (2). În funcție de natura amestecului studiat, faza mobilă a fost fie slab polară (1, 3), fie polară cu caracter acid (2, 5) sau cu caracter bazic (4).

Dintre numeroasele procedee de sinteză a teobrominei descrise în literatură (6, 7, 8) s-a ales ciclizarea derivatului 3-metil-1—4. imino-5-

Institutul de Chimie (1) și Facultatea de Mecanică (2),
Institutul Politehnic Cluj-Napoca

Farmacia, vol. XXXVII, nr. 2, anul 1989

formil-aminouracil în mediu bazic (NaOH) cu formare de 3-metilxantină, care apoi prin tratare cu sulfat de metil, conduce la 3,7-dimetilxantină (fig. 1). Teobromina obținută se solvă în soluție alcalină și se precipită

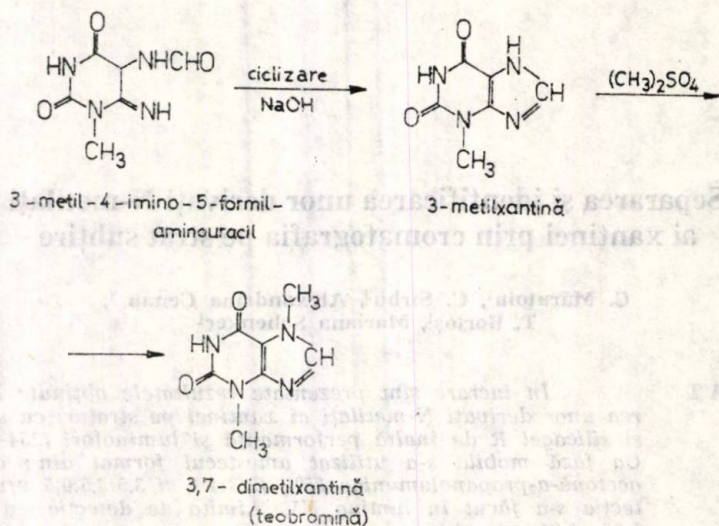


Fig. 1 — Reacția de obținere a teobrominei (3, 7-dimetil xantină).

prin acidulare la pH=10. Această operație se repetă pînă cînd se obține puritatea dorită.

Cafeina se obține prin ciclizarea derivatului 1,3-dimetil-4-imino-5-formil-aminouracil în mediu bazic (6, 7, 8) cu formare de teofilină (1,3-dimetilxantină) care prin tratare cu sulfat de metil conduce la cafeină (fig. 2). Teofilina și cafeina se purifică prin recristalizare din apă. Pentru

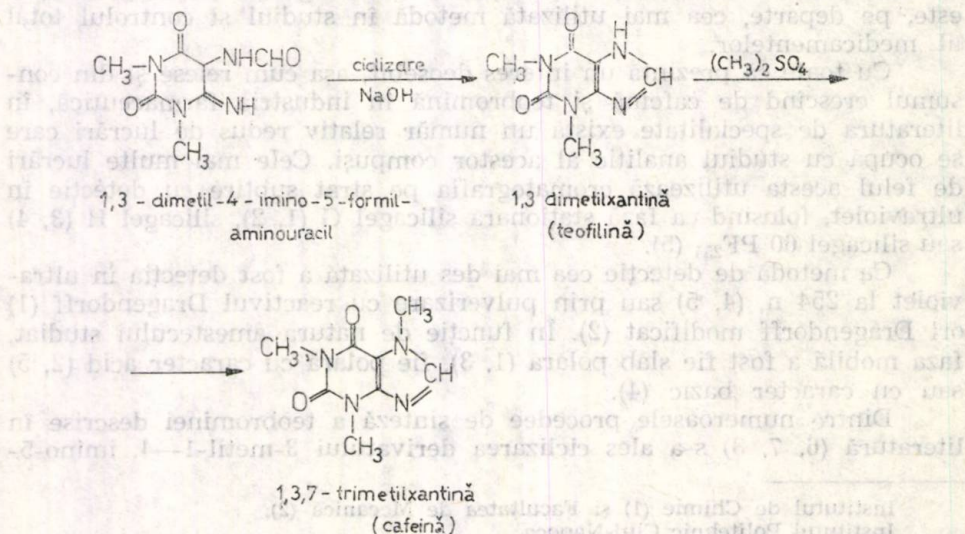


Fig. 2 — Reacția de obținere a cafeinei (1, 3, 7-trimetil-xantină).

stabilirea purității teobrominei, teofilinei și cafeinei s-a utilizat cromatografia pe strat subțire.

În lucrare se prezintă studiul cromatografic al reacțiilor de sinteză a teobrominei, teofilinei și cafeinei pe plăci cu silicagel R fluorescente (254+366 nm) și silicagel R de înaltă performanță.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

În vederea separării s-au folosit plăci gata preparate cu silicagel R și silicagel R de înaltă performanță cu indicator fluorescent pe bază de germanat de zinc și magneziu activat cu mangan (9), de grosime 0,3 mm pe suport de sticlă și un liant pe bază de amidon : agar-agar (1:1) 20%.

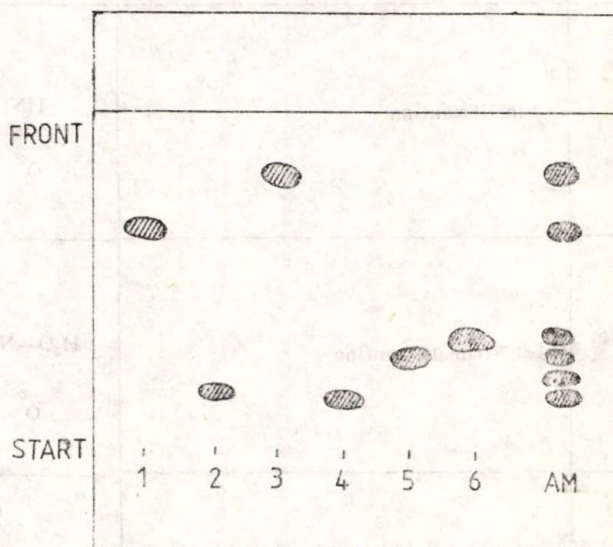
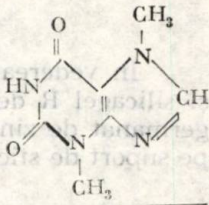
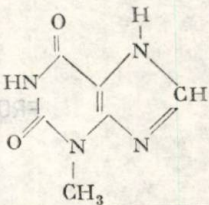
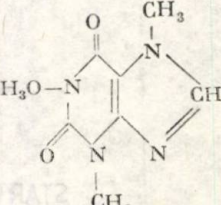
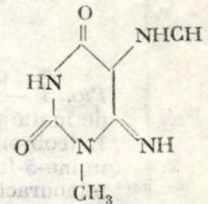
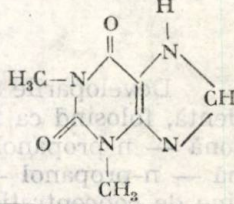
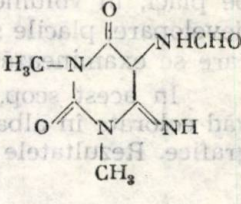


Fig. 3 — Cromatograma compuşilor separați pe silicagel R de înaltă performanță cu indicator fluorescent (254+366 nm): 1. teobromină; 2. 3-metil-xantină; 3. cafeină; 4. 3-metil-4-imino-5-formil-aminouracil; 5. 1,3-dimetil-4-imino-5-formil-aminouracil; 6. teofilină. Faza mobilă a fost amestecul pe bază de : cloroform — acetonă — n-propanol — amoniac 25% (3,5:3,5:3,5:0,5).

Developările s-au efectuat în cameră N saturată prin tehnica ascendentă, folosind ca fază mobilă amestecurile pe bază de cloroform — acetonă — n-propanol — amoniac 25% (3:3:4:1 v/v) și cloroform — acetonă — n-propanol — amoniac 25% (3,5:3,5:3,5:0,5 v/v). Din soluțiile alcaline de concentrație 0,1% ale compuşilor studiați (tabelul I) s-au pipetat pe plăci, în volume de 5 μ l cu ajutorul unor micropipete Brand. După developare, plăcile se usucă în etuvă la 100—120°C timp de 15 min., după care se examinează la lumină UV atât la 254 nm, cât și la 366 nm.

În acest scop, s-a folosit o lampă UV de tip Camag. Spoturile se văd colorate în albastru intens pe fondul verde deschis al plăcii cromatografice. Rezultatele obținute sînt redată în tabelul II și figura 3.

Tabelul I
Hipermotilitatea provocată cu metilsenidat
Derivații N-metil3ți ai xantnei studiați

Nr. crt.	Denumirea		Formula
	Uzuală	Chimică	
1	Teobromina	3,7-dimetil-xantina	
2		3-metil-xantina	
3	Cafeina	1,3,7-trimetil-xantina	
4		3-metil-4-imino-5-formilaminouracil	
5	Teofilina	1,3 dimetil-xantină	
6		1,3-dimetil-4-imino-5-formil-aminouracil	

Valorile $R_f \times 100$ ale derivaților N-metilați ai xantinei, separați pe silicagel R cu fluorescență (254 + 366 nm)

Nr. crt.	Compușul studiat	$R_f \times 100$	
		Faza mobilă:	
		A	B
1	Teobromina	59	55
2	3-Metil-xantină	17	10
3	Cafeină	85	79
4	3-Metil-4-imino-5-formil-aminouracil	17	11
5	Teofilina	35	32
6	1,3-Dimetil-4-imino-5-formilaminouracil	26	20

A = cloroform — acetonă — n-propanol — amoniac 25 % (3 : 3 : 4 : 1, v/v)

B = cloroform — acetonă — n-propanol — amoniac 25 % (5,5 : 3,5 : 3,5 : 0,5, v/v)

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Așa cum reiese din tabelul II, toți compușii se separă în aceste condiții cu excepția 3-metil-xantinei și 3-metil-4-imino-5-formil-aminouracilului. Acest fapt nu deranjează deoarece compușii de bază, cafeina, teobromina și teofilina sînt separați de restul compușilor care sînt considerați impurități. Prin modificarea polarității dezvoltantului se păstrează valorile R_f care sînt mai mici.

Prin utilizarea plăcilor cu silicagel R de înaltă performanță (fig. 3) toți cei șase compuși sînt separați, iar limita de detecție este cuprinsă între 0,05—0,01 $\mu\text{g/spot}$. Această metodă poate fi utilizată la separarea și identificarea impurităților din teobromină, teofilină și cafeină obținute prin sinteză.

BIBLIOGRAFIE

1. SENANAYAKE U. M., WIJESEKERA R.O.B. — J. Chromatogr., 1968, 32, 75.
2. WARREN R. H. — J. Chromatogr., 1969, 40, 468.
3. POKRAJAC M., AGBABA D., VARAGIC V. M. ȘI CLISOVIC L. — Acta Pharm. Jugosl., 1986, 36, 445.
4. KAWAMOTO H., YAMANE T. — J. Clin. Pathol., 1985, 33, 217.
5. SZETO D. W., TSE F.L.S., H.R.C. ȘI C.C. — 1981, 4, 305.
6. BREDERECK H., PILEIDERER W. — Berichte, 1953, 86, 344.
7. BREDERECK H., CON SCHUH H. G. ȘI MARTINI A. — Berichte, 1950, 83, 204.
8. LESPAGNOL A., DEBAER M., MINARD-VAILLANT T. — Chim. Thé., 1970, 5, 321.
9. MĂRUȚOIU C., SÎRBU C., HEGEDUS Z.V.A. — Brevet R.S.R., nr. 83846, 1984.

Articol intrat în redacție la 24.XI.1988.

Indicele de clasificare : 615.711.64:545.844

SUMMARY

C. Măruțoiu, C. Sirbu, Alexandrina Coman, T. Bortos, Mariana Schenker — SEPARATION AND IDENTIFICATION OF N-METHYLATED DERIVATIVES ON XANTHINE BY THIN LAYER CHROMATOGRAPHY

Results are presented of studies aimed at separation N-derivatives (N-methylated derivatives) of xanthine by silicagel R, and high-performance silicagel R thin-layer chromatography, as well as with luminophores (254/366 nm). The mobile phase was a mixture of chloroform — acetone — n-propanolammonia 25% (3:3:4:1, and 3.5:3.5:3.5:0.5, v/v), and detection was carried out with UV light. The lower limit of detection was of 0,05—0,01 μm per spot.

РЕЗЮМЕ

К. Маруцую, К. Сырбу, Александрина Коман, Т. Бортос, Мария Шенкер — СЕПАРИРОВАНИЕ И ОТОЖДЕСТВЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ДЕРИВАТОВ Н-МЕТИЛАТОВ КСАНТИНЫ ХРОМАТОГРАФИЕЙ ТОНКИМ СЛОЕМ

В работе представлены полученные результаты сепарирования некоторых дериватов Н-метилатов ксантины на тонким слое силикагеля Р и силикагеля Р повышенных достижений луминофоры (254 + 366 нм). Как мобильная фаза употреблялась смесь: хлороформа — ацетон-н-пропаноламоний 25% (3:3:4:1 и 3,5:3,5:3,5:0,5 в/в), а детекция осуществляется в УВ свете. Предел детекции 0,05—0,01 $\mu\text{г/спот}$.

BIBLIOGRAPHY

1. KAWAMOTO H., YAMANE T. — J. Chromatogr., 1982, 25, 75.
2. WARE J. H. — J. Chromatogr., 1982, 25, 483.
3. FORAYAL M., AGABAY D., JARAGIC V. M., ST. CILIOVIC S. — Acta Pharm. Jugosl., 1985, 35, 415.
4. KAWAMOTO H., YAMANE T. — J. Chromatogr., 1985, 25, 75.
5. STETZ D. W., TSE K. S., HILL C. C. — 1981, 4, 307.
6. NEDERBEEK H., PLEDEBEEK W. — Biochem. 1982, 32, 345.
7. NEDERBEEK H. C. O. SCHUUR J. G. ST. MARTIN A. — Biochem. 1982, 32, 303.
8. KAPAGNOL A., DEBAER M., MINARD-VALLANT M. — Chim. Ind. 1970, 52, 321.
9. MANTON C., SIRBU C., NEDERBEEK W. A. — Biochem. 1982, 32, 321.

Anticor. invat. in rebus. 12. 24 XII 1982.

Indic. de clasific. : 615.71. 615.71. 615.71.

Cercetări fitofarmacodinamice. Nota I — Cercetări farmacodinamice experimentale asupra speciei *Ocimum* *basilicum* L.

Aurelia Cristea, Liliana Drăghici

Laboratorul de Farmacodinamie, Facultatea de Stomatologie și Farmacie, I.M.F.,
București

RUZUMAT

Avînd în vedere indicațiile terapeutice ale speciei *Ocimum basilicum* L. în nevroze, colici intestinale, gastro-enteritice, au fost studiate experimental acțiunile sedativă și antispastică, în scopul de a fundamenta farmacodinamic această fitoterapie.

Plante medicinale
Farmacodinamie

Specia *Ocimum basilicum* L. (Busuioc), familia *Labiatae* conține : 0,10% ulei esențial (estragol 80%, linalol 50%, cineol 0,02—0,04%, eugenol, ocimen, terpinen, pinen, mentol, timol), saponine triterpenice, 5% materii tanate (2, 3, 5).

Este indicată ca antiseptic intestinal, renal, pulmonar și ca antihelmintic, pe baza principiilor active din uleiul volatil. De asemenea, calmant în boli nervoase, precum și în colici intestinale și gastroenterite de origine nervoasă (1, 3, 6, 7, 8).

În cercetările noastre am efectuat testări privind acțiunile sedativă și antispastică.

PARTEA EXPERIMENTALĂ (4, 9)

Am utilizat infuzia de *Ocimum basilicum* L. 6%, preparată conform Farmacopeei Române IX.

1. Acțiunea sedativă

A fost studiată utilizînd două teste : testul hiperactivității motorii și testul evaziunii.

1.1. Testul hiperactivității motorii

S-a provocat hiperactivitate motorie la șoareci prin amfetamină 5 mg/kilocorp i.p. Infuzia 6% de *Ocimum basilicum* L. s-a administrat per os 0,2 ml/20 g/corp.

Activitatea motorie s-a înregistrat inițial, la 20 și 40 de minute după amfetamină, utilizînd un actometru cu celulă fotoelectrică.

Efectul asupra hiperactivității motorii provocate prin amfetamină

Timpul (min.)	Parametrul urmărit	Martor amfetamină	Lotul <i>Ocimum basilicum</i> + amfetamină	Fenobarbital + amfetamină
0	Cifra de pasaj medie (10) e ±	17,2 ± 0,92	17,3 ± 0,86	16,1 ± 0,96
20	Cifra de pasaj medie (10) e ± Modificare % Acțiune % p	25,2 ± 1,82 + 46,51 % — —	14,7 ± 1,46 — 15,02 % — 61,53 % < 0,001	10 ± 1,53 — 37,86 % — 84,39 % < 0,001
40	Cifra de pasaj (media 10) e ± Modificare % Acțiune % p	28,1 ± 2,22 + 63,37 % — —	12,6 ± 0,86 — 27,16 % — 90,53 < 0,001	11,7 ± 1,84 — 27,33 % — 90,70 % < 0,001

Rezultate

Amfetamina produce o stare de agitație cu hiperactivitate motorie, ridicând numărul mediu de treceri (pasaj) prin dreptul fotocelulei de la 17,2 inițial, la 25,2 la 20 de minute și apoi la 28,1 la 40 de minute. Deci hiperactivitatea motorie produsă de amfetamină 5 mg/kilocorp i.p. a fost de 46,51% la 20 de minute de la administrare și 63,37% la 40 de minute.

Infuzia 6% de *Ocimum basilicum* L. 0,2 ml/20 g/corp, per os, a produs o scădere a numărului de pasaj de la 17,3 inițial la 14,7 și respectiv 12,6 adică cu 15,02% la 20 de minute și cu 27,16% la 40 de minute. Prin urmare, acțiunea de reducere a hiperactivității provocate a fost de 61,53% la 20 de minute și 90,53% la 40 de minute.

În cazul lotului tratat cu fenobarbital, 40 mg/kilocorp per os, cifra de pasaj a scăzut de la 16,1 inițial la 10 și respectiv 11,7; în procente cu 37,88% la 20 de minute și cu 27,33% de minute. Deci acțiunea de reducere a agitației amfeteminice a fost de 84,39% și respectiv 90,70%.

1.2. Testul de evaziune

Acțiunea asupra instinctului de investigare și evadare a fost studiată cu ajutorul cutiei negre de evaziune cu plan înclinat.

La toate loturile s-a indus o stare de agitație cu amfetamină 5 mg/kilocorp i.p.

S-a notat numărul de șoareci din fiecare lot care evadează din cutie inițial și la 20 de minute după amfetamină.

Infuzia s-a adminstrat per os 0,2 ml/20 g/corp.

Efectul asupra agitației induse prin amfetamină în testul de evaziune

Timpul (min.)	Parametrul urmărit	Lotul		
0	Animale evadate % Modificare %	Martor amfetamină 100% —	<i>Ocimum basilicum</i> ± amfetamină 100% —	Fenobarbital + amfetamină 100% —
20	Animale evadate % Modificare % Acțiune %	90 —10 —	0 —100 —90	80 —20 —10
40	Animale evadate % Modificare % Acțiune %	40 —60 —	30 —70 —10	40 —60 0

Rezultate

Inițial, toți șoarecii (100%) din toate loturile au manifestat instinctul de investigare și evaziune. La lotul martor, amfetamina 5 mg/kilocorp i.p. a produs agitație și hiperactivitate motorie fără scop și control, scăzând procentul de animale ce investighează și evadează la 90% și apoi la 40% după 20 și respectiv 40 de minute. Prin urmare, s-a înregistrat datorită stării de agitație, o reducere în timp a capacității de investigare și evadare cu 10% și respectiv 60%.

La lotul tratat cu infuzie de *Ocimum basilicum* L. 6%, per os 0,2 ml/20 g/corp, a apărut în timp o stare de sedare, ce a determinat de asemenea scăderea procentului de animale care au evadat respectiv la 0% și 30%. Deci o reducere față de inițial cu 100% și 70%. Luând în considerație și modificarea produsă de amfetamină, rezultă evident o acțiune de sedare produsă de infuzia de *Ocimum basilicum* L. de 90% la 20 de minute și respectiv 10% la 40 de minute.

La lotul tratat cu fenobarbital 40 mg/kilocorp per os, procentul de animale care au evadat a scăzut la 80% și respectiv 40%. Prin urmare, reducerea față de procentul inițial de 100% a fost cu 20% și 60%, iar acțiunea sedativă, înregistrată în raport cu lotul martor tratat numai cu amfetamină, de 10% la 20 de minute și 0% la 40 de minute.

2. Acțiunea antispastică

A fost cercetată utilizând două metode : metoda hiperperistaltismului provocat la șoarece *in vivo*, prin sulfat de magneziu și metoda spasmului intestinal provocat *in vitro* pe duoden izolat.

Acțiunea asupra tranzitului intestinal accelerat prin sulfat de magneziu

Lotul	Parametrul urmărit			
	Tranzit (%) (medie 10)	$e \pm$	Acțiune (%)	p
I Martor	79,08	$\pm 3,09$	—	—
II <i>Ocimum b.</i> + sulfat de magneziu	68,52	$\pm 5,94$	-15,41	> 0,005
III Papaverină + sulfat de magneziu	67,72	$\pm 3,24$	-14,41	< 0,05

2.1. Metoda in vivo

La toate loturile s-a indus hiperperistaltism și spasm intestinal administrat *per os* 0,2 ml/20 g/corp, sulfat de magneziu 15%, într-o suspensie de cărbune 5%.

Infuzia de *Ocimum basilicum* L. s-a administrat *per os* 0,2 ml/20 g/corp cu 15 minute înainte.

După sacrificarea animalelor, s-a măsurat lungimea intestinului de la pilor, până la frontul de migrare a suspensiei de cărbune și s-a exprimat procentual față de lungimea totală a intestinului subțire.

Rezultate

La lotul martor, tranzitul intestinal accelerat prin sulfat de magneziu a fost de 79,08%.

Infuzia 6% de *Ocimum basilicum* L. 0,2 ml/20 g/corp a redus tranzitul accelerat, la 68,5%, adică cu 15,41% față de lotul martor.

Efectul nu a fost semnificativ statistic ($p > 0,05$), datorită deviației standard mari în lot ($e = \pm 5,94$).

Papaverina 10 mg/kilocorp *per os*, luată ca substanță de referință, a redus tranzitul la 67,72%, deci cu 14,41%. Efectul papaverinei s-a dovedit semnificativ statistic ($p < 0,05$).

2.2. Metoda in vitro

S-a provocat spasmul duodenului izolat de șobolan, prin clorură de bariu 200 μ g/ml baie.

S-a testat acțiunea antispastică la o latență de 2 minute.

CONCLUZII

Rezultatele acestor cercetări farmacodinamice experimentale au pus în lumină acțiunea sedativă a infuziei 6% de *Ocimum basilicum* L., testată față de agitația produsă de un excitant psihomotor puternic, cum este amfetamina.

Hiperactivitatea motorie a fost redusă cu 61,53% la 20 minute și cu 90,53% la 40 minute. În testul de evadare, acțiunea deprimantă a fost de 90% la 20 de minute și 100% la 40 de minute.

Acțiunea antispastică pe duoden izolat de șobolan nu a fost evidențiată.

Efectul de reducere a tranzitului intestinal accelerat prin sulfat de magneziu (nesemnificativ statistic de altfel) s-a datorat probabil tot efectului sedativ.

REZULTATE

Infuzia 6% de *Ocimum basilicum* L. nu a prezentat acțiune antispastică pe duodenul izolat de șobolan, față de spasmul produs prin Ba^{2+} .

În aceleași condiții, papaverina 10 mg/ml baie a redus spasmul cu 52,69%.

BIBLIOGRAFIE

1. BÉZANGER — BEAUQUESNE L. — Les plantes dans la thérapeutique moderne, p. 333, Malvina S. A., Paris, 1975.
2. COICIU E., RACZ G. — Plante medicinale și aromatice, p. 436, Edit. Academiei R.S.R., București, 1962.
3. GRĂCIUN F., BOJOR O., ALEXAN M. — Farmacia naturii, vol. II, p. 125, Edit. Ceres, București, 1977.
4. DOBRESU D. și colab. — Farmacodinamie, lucrări practice, Litografia I.M.F., București, 1977.
5. HODIȘAN V., TIBORI G., TĂMAȘ M. — Cercetări asupra uleiului volatil din *Ocimum basilicum*, Rev. Farmacia, 1983, 1, 45.
6. MADAUS G. — Lehrbuch der Biologischen Heilmittel, vol. I, p. 669, Leipzig, 1983.
7. * * * — Reader's Digest S. A., Selection — Secrets et vertus des plantes médicinales, p. 309, Paris, 1977.
8. SCHANENBERG P., PARIS F. — Guide des Plantes médicinales, p. 283, Delachaux et Niestlé, Paris, 1973.
9. TURNER R. A. — Screening methods in pharmacology, Academic Press, New York, 1965.

Articol intrat în redacție la 14.XII.1988.

Indicele de clasificare : 615.32 Ocimum — 033.2

SUMMARY

Aurelia Cristea, Liliana Drăghici — PHYTOPHARMACODYNAMIC STUDIES, NOTE I. EXPERIMENTAL PHARMACODYNAMIC STUDIES ON OCIMUM BASILICUM L. SPECIES

Considering the therapeutic indications of the *Ocimum basilicum* L. species for neurosis, intestinal disturbances and gastroenteritis, an experimental study was carried out for assessing the sedative and antispastic effects of the species with the aim to establish the pharmacodynamic basis for this type of therapy.

РЕЗЮМЕ

Аурелия Кристя, Лилиана Драгич — ФИТОФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ЗАМЕТКА I. — ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОРОДЫ ОЧИМУМ БАСИЛИКУМ Л.

Имея ввиду терапевтические указания породы *Осимум базиликум* Л. при неврозе, кишечных коликах, гастроэнтеритах, экспериментально рассмотрены седативные действия и антиспазмическое, для фармакодинамического обоснования этой фитотерапии.

REFERATE

EFECTE CARDIOVASCULARE ALE COLIRELOR CU TIMOLOL, CARTEOLOL, METIPRONOLOL ȘI BETAXOLOL ASUPRA BOLNAVULUI ÎN VIRSTĂ. Cl. le Jeune, L. Bringer, Z. Mondjee-Tahura, Y. Munera, F. C. Hugues, *Thérapie*, 1988, 43, 89-92

Colirele cu β -blocante au fost introduse în terapia glaucomului cronic ca urmare a lucrărilor lui Phillips.

În această lucrare se prezintă un studiu asupra efectelor produse de 4 colire conținând β -blocante administrate în doze terapeutice, la persoane în vîrstă.

Studiul a fost realizat pe patru grupe de persoane vîrstnice suferind de afecțiuni cardiovasculare sau respiratorii și în particular de insuficiență cardiacă, de tulburări auriculo-ventriculare și de astm.

În perioada testelor este recomandabil să nu se administreze nici un medicament capabil să interfereze cu cele incluse în colire.

Colirele cu timolol, carteolol sau metipranolol, provoacă o bradicardie de la 15 la 60 de minute totdeauna de tip sinus.

Rezultatele obținute arată o relație strînsă între efect și doză.

Pentru betaxolol nu se produce o variație a frecvenței cardiace.

Presiunea arterială sistolică este scăzută între 15-20% la unele persoane supuse studiului.

Variațiile de presiune sistolică nu sînt semnificative.

Eficacitatea clinică a acestor produse în tratamentul glaucomului cronic cu unghi deschis este puternică și identică.

Aceste rezultate implică necesitatea respectării stricte a posologiei cit și a contraindicațiilor clasice în ceea ce privește β -blocanții.

HEPATITA ÎN CURSUL UNUI TRATAMENT CU NOLVADOX. REPERCUSIUNEA ASUPRA FARMACOCINETICII, EPIADRIAMICINEI. Bressollette L., Swirky H., Kernaleguen D. și colab., „Reuniunea Societății Franceze de Terapeutică și Farmacologie Clinică”, Reims, 10 iunie 1988, *Thérapie*, 1988, 43, 325

Tamoxifenul utilizat în tratamentul cancerelor de sîn este în general bine tolerat. Se raportează o observație referitoare la apariția unei hepatite cronice în cursul tratamentului cu Nolvadex, cu modificarea farmacocineticii Epiadriamicinei.

Este vorba de o femeie, în vîrstă de 45 ani, care prezenta un adenocarcinom mamar cu metastaze osoase, tratat timp de 6 luni prin Nolvadex 40 mg/zi, la care s-a adăugat Epiadriamicină 50 mg/m². În timpul bilanțului făcut înainte instituirii chimioterapiei a fost observată o coleastăzie anicterică. Ecografiile, scannerul cu injecție, serologiile negative, biopsia hepatică, absența unui alt medicament decît Nolvadex au sugerat responsabilitatea celui din urmă.

Realizarea cineticii Epirubicinei a arătat o alterare a parametrilor farmacocinetici (Clearance-ul corporal total, 0,5 l/minut). Două luni după oprirea Tamoxifenului, parametrii biologici nu au fost modificați în mod semnificativ. Din contră, parametrii farmacocinetici ai Epirubicinei sînt identici celor observați la subiecții fără patologie hepatică.

Conf. V. Antonescu

Fam. Silvia Cherecheș

Conținutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul Centrospermatophyta și din trunchiul Teichiospermatophyta

Lucreția Istrățescu-Guți

REZUMAT

S-a determinat conținutul în acid ascorbic în 33 de organe vegetative ce aparțin la 29 de specii de plante din familiile Chenopodiaceae, Amarantaceae, Caryophyllaceae, din ordinele Urticales și Primulales etc., ce aparțin trunchiului Centrospermatophyta și în 63 de organe vegetative de la 45 de specii de plante din ordinele Rhedales, Cucurbitales, Campanulales și Compositales, plante ce aparțin trunchiului Teichiospermatophyta.

Conținutul în acid ascorbic al acestor plante a fost cuprins între 0 și 1755 mg, pentru 100 g produs vegetal uscat.

Organele vegetative cu conținut mare de acid ascorbic au fost: frunzele de cîneșă, de smochin, de revent, de ciuboșica cucului, frunzele și rizomul de hrean, frunzele și rizomul de gulie, pulpa fructului de pepene verde, frunzele de brusture etc.

Plante medicinale

Acidum ascorbicum

Trunchiul *Centrospermatophyta*, din punct de vedere biochimic, se caracterizează prin prezența alcaloizilor la *Phytolacca decandra*, la diferite specii de *Anabasis* și *Salsola*, a saponozidelor la diferite specii de *Spinacia*, *Chemopodium* și *Primula*.

Astfel de substanțe, rezultat al metabolismului specializat, lipsesc la plantele din ordinele *Urticales*, *Pligonales* și *Plumbaginales*.

Ca plante antiscorbutice apreciate în alimentația de primăvară se numără urzica și spanacul.

În cazul trunchiului *Teichiospermatophyta*, ramura principală se termină prin ordinul *Campanulales*, ordin din care o serie de familii se găsesc încă la a doua treaptă a dezvoltării, iar altele (*Compositae*) se află la cea mai înaltă treaptă de dezvoltare. În ceea ce privește gruparea unor plante, *Blagovescenschi* nu este de acord cu gruparea Cruciferelor, Caparidaceelor și Resedaceelor alături de *Papaveraceae*, deoarece din punct de vedere biochimic aceste familii nu au nimic comun între ele. Primele trei familii se caracterizează prin capacitatea de a elabora glicoside specifice, în timp ce *Papaveraceae* elaborează alcaloizi foarte variați și complecși.

Ca plante antiscorbutice se numără *Armoracia rusticana*, *Nasturtium officinale* și diferite specii de *Brassica*.

Determinările cantitative de acid ascorbic la diferite plante ce aparțin ordinelor încadrate în aceste două grupe taxonomice, ne-au condus la rezultatele cuprinse în tabelele I și II.

Conținutul în acid ascorbic la unele plante din triuneul *Centrospermatophyta*

Nr. crt.	Denumirea plantei	Data determinării	Organul studiat	Umiditate (%)	Acid sascorbic mg%	
					Produs proaspăt	Produs cu umiditate 0
1	2	3	4	5	6	7
1	<i>Beta vulgaris</i> L. (sfecla)	3.VIII	rizom	81	—	185
2	<i>Chenopodium album</i> L. (spanac sălbatic)	18.VII	partea supra-terestră	71	111	384
3	<i>Spinacia oleracea</i> L. (spanac)	11.V.	partea supra-terestră	79	101	483
4	<i>Atriplex hortense</i> L. (lobodă)	16.V.	partea supra-terestră	77	113	492
5	<i>Atriplex triandulata</i> L.	18.VIII.	partea supra-terestră	88	125	1 043
6	<i>Salicornia herbacea</i>	9.VII.	partea supra-terestră	90	74	743
7	<i>Amarantus retroflexus</i> L. (știr)	15.VI.	partea supra-terestră	84	97	607
8	<i>Amarantus caudatus</i> L. (moțul curcanului)	19.VII.	partea supra-terestră	73	142	527
9	<i>Tunica prolifera</i> Scop.	29.VII.	partea supra-terestră	85	51	338
10	<i>Portulaca oleracea</i> L. (iarbă grasă)	24.V.	partea supra-terestră	92	23	289
11	<i>Opunția imbricata</i> DC	3.IX.	tulpină	92	32	431
12	<i>Saponaria officinalis</i> L. (odogaci)	8.VI.	partea supra-terestră	82	132	732
13	<i>Humulus lupulus</i> L. (hamei)	4.VIII.	frunză	74	—	127
14	<i>Cannabis sativa</i> L. (cinepă)	17.VI.	inflorescență	82	—	170
			frunză	78	275	1 252
			tuplină	85	72	479
15	<i>Morus nigra</i> L. (dud negru)	18.VI.	frunză	80	76	382
			fruct verde	86	—	266
			fruct copt	80	—	145
16	<i>Ficus elastica</i> Rorb.	12.VIII	frunză	66	—	119
17	<i>Ficus carica</i> L.	15.VI.	frunză	72	294	1 051
			frunză	69	166	535
			fruct	84	22	136
		21.VIII	frunză	69	233	753
			fruct	84	67	419
		15.IX	frunză	64	286	795
			fruct	84	104	648
18	<i>Malelura aurantiaca</i> L.	12.X.	fruct	76	—	155
19	<i>Ulmus campestris</i> L. (ulm)	16.VI.	frunză	60	172	430

1	2	3	4	5	6	7
20	<i>Celtis australis</i> L.	16.VI.	frunză	65	—	69
			fruct	70	—	99
21	<i>Urtica dioica</i> L. (urzică)	8.IV.	partea supra- terestră	80	154	770
22	<i>Parietaria officinalis</i> L. (perecherniță)		partea supra- terestră	83	—	96
23	<i>Rumex conglomeratus</i> Murr (măcriș)	4.VIII	frunză	80	147	733
24	<i>Polygonum bistorta</i> L.	23.V.	frunză	80	88	440
25	<i>Fagopyrum latibicium</i> Gaertn.	22.VIII	frunză	79	95	452
			inflorescență	81	102	435
26	<i>Rheum undulatum</i> L. (revent)	13.VI.	frunză	85	161	1 072
			petiol	92	61	759
27	<i>Primula officinalis</i> Hill. (ciuboțica cucului)	10.V.	frunză	82	316	1 755
			petiol	85	100	665
			inflorescență	85	—	1 473
28	<i>Lysimachia vulgaris</i>	15.VI.	frunză	77	202	880
29	<i>Cyclamen erupaeum</i> L.	8.VI.	frunză	89	—	279

Pe marginea rezultatelor obținute, se desprind următoarele observații:

— Plantele cuprinse în această ramură se caracterizează printr-o mare variabilitate a conținutului de acid ascorbic. Astfel, speciile *Celtis australis* L., *Parietaria officinalis* L., *Ficus elastica* Rorb, *Humulus lupulus* L. etc. conțin o cantitate mică de acid ascorbic (69—155 mg acid ascorbic/100 g produs uscat), în timp ce majoritatea speciilor de plante din această ramură se caracterizează printr-un conținut mediu (384—770 mg acid ascorbic/100 g produs uscat), iar printre speciile de plante cu conținut mai mare de acid ascorbic se numără *Cannabis sativa* L. (1952), *Ficus carica* L. (1419—1550), *Primula officinalis* Hill. și *Lisimachia vulgaris* L.

— Cantitatea de acid ascorbic în frunzele de smochin este mai mare înainte de apariția fructelor, iar în acestea, pe măsură ce se dezvoltă, cantitatea de acid ascorbic crește, atingând cca 100 mg/100 g fruct proaspăt sau 600 mg/100 g fruct uscat.

— Conținutul în acid ascorbic al celor două specii de *Ficus* este diferit și desigur condiționat de natura metabolismului, specia *Ficus elastica* conținând și latex până la 10% cauciuc.

Frunzele speciilor *Cannabis sativa* L., *Primula officinalis* Hill. și *Rheum undulatum* L. sînt mai bogate în vitamina C, decît tulpina sau petiolul acestor plante.

Pe marginea rezultatelor se pot face următoarele observații :

— Genul *Papaver*, *Chelidonium* și *Helianthemum*, prin conținutul mic de acid ascorbic se îndepărtează de restul plantelor încadrate în ordinul *Rhoedales*.

Tabelul II

Conținutul în acid ascorbic la unele plante din trunchiul Teichiospermatophyta

Nr. crt.	Denumirea plantei	Data determinării	Organul studiat	Umiditate (%)	Acid ascorbic mg %	
					Produs poaspăt	Produs cu umiditate 0
1	2	3	4	5	6	7
1	<i>Papaver rhoeas</i> L. (mac roșu)	20.VI.	frunză	76	—	84
2	<i>Chelidonium Majus</i> L. (rostopască)	20.VI.	partea supra-terestră	69	—	119
3	<i>Lepidium ruderalis</i> L. (păduchelniță)	11.VI.	„	79	126	593
4	<i>Thlaspi perfoliatum</i> L. (punguliță)	17.VI.	„	80	125	530
5	<i>Alliaria officinalis</i> Andr. (usturoiță)	17.VI.	„	74	83	521
6	<i>Sinapis alba</i> L. (muștar alb)	17.VI.	frunză	86	109	789
7	<i>Brassica oleracea</i> L. (varză)	28.VI.	frunză	91	46	508
8	<i>Brassica gongylodes</i>	8.VI.	cotor	93	86	928
			frunză	84	236	1 475
			petiol	90	104	1 036
			rizom	89	108	986
9	<i>Brassica nigra</i> L.		frunză	88	84	400
10	<i>Crambe maritima</i> L. (odolean)	13.VII.	frunză	90	55	554
11	<i>Kaphanus sativus</i> L. (ridiche de grădină)	10.V.	frunze	84	153	962
			rizom	90	66	660
12	<i>Nasturium officinale</i> R. Br (măcriș de baltă)		partea supra-terestră	79	91	435
13	<i>Nasturium palustre</i> L.		„	84	—	547
14	<i>Coridalis cava</i> L.	10.IV.	„	67	88	442
15	<i>Dentaria glandulosa</i> W.K. (colțisor)	3.V.		67	78	306
16	<i>Cardamine bulbifera</i> L.Cr.				79	1 584
17	<i>Roripsa silvestris</i>	9.V.	partea supra-terestră	83	105	619
18	<i>Roripsa palustris</i> Bess.	17.VII.	„	84	88	547
19	<i>Armoracia rusticana</i> Lam. (hrean)	7.VII.	frunză	79	322	1 534
			petiol	84	165	1 030
			rizom nedecort.	75	169	675
			rizom decort.	74	—	69
			scoarța			
			rizom	76	255	1 064
20	<i>Reseda luteola</i> L. (rezedă)	10.VII.	frunză	78	92	417

1	2	3	4	5	6	7
21	<i>Tamarix ramosissima</i> L. (cătăna roșie)	29.VII.	partea supra- terestră	54	—	96
22	<i>Helianthemum vulgare</i> Gärth	23.VI.	„	82	—	90
23	<i>Viola elatior</i> Fries	17.VI.	frunză	74	105	407
24	<i>Vila tricolor</i> L.	17.VI.	frunză	82	219	1 205
25	<i>Hypericum perforatum</i> L. (pojarniță)	18.VIII.	p. supra- terestră	70	—	75
26	<i>Cucurbita pepo</i> L. (bostan)	5.IX.	frunză	83	63	373
			pețiol	90	64	640
			vrej	92	37	463
27	<i>Cucumis sativus</i> L. (castravete)	5.IX.	frunză	94	19	323
			pețiol	94	33	545
			fruct	91	—	65
28	<i>Colocynthis citrullus</i> Etze. (pepene verde)	18.VIII	coajă fruct	83	18	262
29	<i>Ecbalium elaterrimum</i> Rich.	17.VIII.	pulpă fruct frunză	93 87	94 —	1 340 477
30	<i>Coccinia indica</i> Vigt.	20.VI.	floare frunză	88 80	— —	1 010 356
31	<i>Campanula glomerata</i> L. (clopotei)	15.VIII.	frunză	65	217	625
32	<i>Solidago canadensis</i> L.	15.VIII.	floare frunză	77 68	66 46	287 176
33	<i>Inula helenium</i> L.	13.VIII.	inflor. frunză	68 84	— 41	91 254
34	<i>Arelum lappa</i> L. (brustur)	20.VI.	frunză	89	125	1 132
35	<i>Cnicus benedictus</i> L.	20.VI.	pețiol frunză	88 83	— 40	432 233
36	<i>Carthamus tinctorius</i>	15.V.	frunză	72	—	199
37	<i>Cichorium intybus</i> L.	17.VIII	p. supra- terestră	81	—	105
38	<i>Taraxacum officinale</i> Web. (păpădie)	13.VI.	frunză pețiol	72 90	— —	87 102
			floare	87	63	483
39	<i>Lactuca crispa</i> L.	15.VI.	frunză	82	—	185
40	<i>Sonchus oleraceus</i> L. (susai)	20.VI.	frunză	93	—	317
41	<i>Tanacetum vulgare</i> L.	19.VI.	frunză	76	—	123
42	<i>Xanthium strumarium</i> L. (scaietele popei)	29.VII.	frunză	76	—	88

— Plantele din familia *Crucifere* și *Violacee* se caracterizează printr-un conținut mai mare de acid ascorbic (435—1 475 mg acid ascorbic la suta de grame produs uscat în cazul plantelor din familia *Crucifere* și 400—1 205 mg⁰/₀ în cazul plantelor din familia *Violaceae*).

— Dintre plantele ce aparțin familiei *Crucifere*, genurile *Brasica*, *Raohanus* și *Armoracia* prezintă cel mai mare conținut de acid ascorbic.

— Valoarea antiscorbutică a hreanului, cunoscută și apreciată în medicina populară este justificată de rezultatele obținute. De remarcă că frunzele acestei plante conțin o cantitate de acid ascorbic aproape de două ori mai mare decât rizomul, care este folosit în mod obișnuit în acest scop. De asemenea, trebuie arătat că valoarea rizomului decortecat este redusă, față de rizomul nedecortecat și față de scoarța acestuia. Din

datele cuprinse în tabelul III se poate urmări variația conținutului de acid ascorbic, în timpul perioadei de vegetație în frunzele, nervura și petioul acestei plante. Conținutul maxim de acid ascorbic se află în frunze la începutul perioadei de vegetație, respectiv luna mai și luna august când acumularea de acid ascorbic atinge pentru a doua oară cantitatea maximă.

— Plantele din ordinele *Cucurbitales*, *Campanulales* și *Compositales* au un conținut mediu de acid ascorbic, respectiv 123—537 mg/100 g produs fără umiditate, cu excepția pulpei fructului de pepene (1 340 mg/100 g produs fără umiditate), și a frunzelor de brustur (1 132 mg/100 g produs fără umiditate);

— Conținutul mare de acid ascorbic, care se găsește în frunzele speciei *Arctium lappa* L. (brustur), constituie o excepție pentru reprezentanții *Composeelor*, care sînt bogați în alcaloizi, substanțe amare etc. Această excepție arată, încă o dată, că în cadrul unui ordin sau familie, caracterele biochimice sînt foarte variabile și că dezvoltarea filogenetică rămîne un caracter constant al vegetalelor.

Tabelul III

Conținutul în acid ascorbic al unor organe vegetative de *Armoracia rusticana* Lam. în timpul perioadei de vegetație

Nr. crt.	Data determinării	mg acid ascorbic/100 g produs uscat					
		Limb		Nervură		Petiol	
		Acid ascorbic	U %	Acid ascorbic	U %	Acid ascorbic	U %
1	7.V.	1 975	82	—	—	822	64
2	7.V	1 237	82	1 758	88	259	81
3	7.VII.	1 534	79	1 089	83	1 030	84
4	3.VIII.	2 370	79	1 282	83	—	—
5	10.IX.	1 597	85	1 295	87	—	—

— Alături de formele vechi din punct de vedere filogenetic, care au tendințe de a forma produși de metabolism specializat, cum este cazul majorității plantelor din ordinul *Compositales*, se află totuși și forme filogenetic tinere, cum poate fi și cazul plantei *Arctium lappa* L.

Concluzii

1. S-a determinat conținutul în acid ascorbic în organele vegetative a 29 de specii de plante ce aparțin trunchiului *Centrospermatophyta* și la 45 de specii de plante ce aparțin trunchiului *Teichiospermatophyta*.

2. Conținutul în acid ascorbic al acestor plante a fost cuprins între 0—1 755 mg, pentru 100 g, produs uscat.

3. Pentru conținutul mare de vitamină, C, se pot valorifica: frunzele de smochin, de revent, de ciuboțica cucului, frunzele și rizomul de hrean, frunzele și rizomul de gulie, pulpa fructului de pepene, frunzele de brsture etc.

Bibliografia la autor.

Articol intrat în redacție la 6.VI.1936

Indicele de clasificare: 615.356A:615.32



СО Д Е Р Ж А Н И Е

	<u>Стр.</u>
Матилда Росетти Колцою, Никулина Митря, И. Ферару, Аурелия Папуриану — — Исследования по влиянию некоторых лекарственных веществ на мозгов- ой биохимизм	65
Петра Ван, Параскива Бырзе, Теодора Станчу — Вклады в изучение отдачи ин витро рифампицилина в смази гидрофильной основы (III Заметка) . . .	75
М. Тэмаш, Александрина Сынкэрян, Даниела Русу — Органические связи О-дигидроксифенольные в Крисантемум балсамита Л. вар. Танацетидес	83
Маделена Паладе, Елена Бэдеу, Адриана Хырцан — Каротеноиды из Екисетум максимум Лам.	87
Елисабета Рац-Котилла, Тюдде Фариан, Г. Рац — Антагонизирующий эффект экстрактов Пенстемон азуреуса и П. барбатуса (Скροфулариачеэ) на гипермотильность от метилфенидата	93
Енглетина Пелегрино, Анджела Харлес — Способ количественного определения рутозида вегетального продукта „Софоре флос”	97
Дениса Михеле, Елена Кристя, Ш. Тэмэшдан — Испытание экспериментального гранулома через РМН в импульсах	101
Виорика Ходишан, Александрина Сынкэрян — Тритерпеновые сапонины из Стеларии медиэ (Л.) Чир	105
К. Марунцою, К. Сырбу, Александрина Ченан, Т. Бортош, Мариана Шенкер — — Сепарирование и отождествление некоторых дериватов Н-метилдатов ксантиней хроматографией на тонком слое	111
Аурелия Кристя, Лиана Драгич — Фитофармакодинамические исследования. Заметка I — фармакодинамические экспериментальные исследования по- роды Очимум базиликум Л.	117
Лукреция Истрэреску Гуци — Содержание аскорбиновой кислоты в растениях стеола Центросперматофита и стеола Теикиосперматофита	123

Рефераты

SUMAR

	Pag.
Matilda Rosetti Colțoiu, Niculina Mitrea, I. Feraru, Aurelia Păpureanu — Cercetări privind influența anumitor substanțe medicamentoase asupra biochimismului cerebral	65
Petra Ban, Paraschiva Bărză, Teodora Stanciu — Contribuții la studiul cedării <i>in vitro</i> a rifampicinei din unguente cu baze hidrofili (Nota III)	75
M. Tămaș, Alexandrina Sîncrăian, Daniela Rusu — Compuși O-dihidroxifenolici în <i>Chrysanthemum balsamita</i> L. var. <i>Tanacetoides</i>	83
Madlena Palade, Elena Bădău, Adriana Hîrțan — Carotenoide din <i>Equisetum maximum</i> Lam	87
Elisabeta Răcz-Kotilla, Tünde Fábán, G. Răcz — Efectul antagonist al extractelor de <i>Penstemon azureus</i> și <i>P. barbatus</i> (Scrophulariaceae) asupra hipermotilității provocate de motilfenidat	93
Engletina Pelegrino, Angela Harles — Metoda de determinare cantitativă a rutozidului din produsul vegetal „ <i>Sophorae flos</i> ”	97
Denisa Mihele, Elena Cristea, Șt. Tămășdan — Testarea granulomului experimental prin RMN în impulsuri	101
Viorica Hodișan, Alexandrina Sîncrăian — Saponinele triterpenice din <i>Stellaria media</i> (L.) Cyr.	105
C. Măruțoiu, C. Sârbu, Alexandrina Cenan, T. Bortos, Mariana Schenker — Separarea și identificarea unor derivați N-metilați ai xantinei prin cromatografia pe strat subțire	111
Aurelia Cristea, Liliana Drăghici — Cercetări fitofarmacodinamice. Nota I — Cercetări farmacodinamice experimentale asupra speciei <i>Ocimum basilicum</i> L.	117
Lucreția Istrățescu-Guți — Conținutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul Centrospermatophyta și din trunchiul Teichiospermatophyta	123

Referate

Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA, — sectorul Export-Import
presă P.O. Box 12-201 Telex 10376, București, Calea Griviței nr. 64-66”

EDITURA MEDICALA



I.P. „Informația” — c. 1101

Lei 10

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

E 2159

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

R

1989 -11- 27

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil :

prof. D. Gr. CONSTANTINESCU

Redactor responsabil adjunct :

prof. V. STĂNESCU

Secretari responsabili de redacție :

conf. VASILICA ANTONESCU,
prof. ȘT. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN Cluj-Napoca prof. V. CIO-
CĂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. Cotrâu (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof.
L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU
(Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. Gh. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof.
D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), farm. NICULINA POPA, conf.
N. ȚUȚEEL farm. R. VASILIEV.

3

IULIE — SEPTEMBRIE 1989

CONTENTS

Page

Original studies. Experimental researches

S. E. Leucuța — <i>A study in vitro solving velocity of nifedipin from industrial and experimental pharmaceutical forms for internal use</i>	129
E. Bordás, Ecaterina Andronescu, P. Petcu, A. Zeic — <i>The effects of Rago-par given by mouth in experimental aggressive cirrhogenic hepatitis</i>	139
G. L. Radu, Alexandra Neagu, Maria Caloianu, Georgeta Călin — <i>An analytic study of collagen preparations for pharmaceutical use</i>	145
Lucia Murgu, D. Lobrescu, V. Stoicescu, C. Oniscu, Liana Marin — <i>Pharmacodynamic studies of newly synthesized substances from the series of phenoxyacetic acid (Note II)</i>	151
Anișoara Hrișcu, Ursula Stănescu, A. Ionescu, Ecaterina Geezi-Malom — <i>An experimental study of the psychotrope activity of an extractive fraction from Hyperici herba</i>	157
I. Ban, S. E. Leucuța, C. Polinicencu — <i>Formulation of chewing tablets containing acetylsalicylic acid and ascorbic acid</i>	167
S. E. Leucuța, Luminița Vlad-Simîti, A. Mocan, S. Bugnariu, E. Făgărășan — <i>Bioavailability of nifedipin administered as suppositoires</i>	175
Elena Bădău, Loana Șaramet — <i>New forms of arylthioacetarylides</i>	183
Aurelia Cristea, Liliana Drăghici — <i>Etiopharmacodynamic studies. Note II. Experimental Pharmacodynamic studies on Polygonum aviculare L. species</i>	189

Reports

Surveys

Redacția : București, str. Progresului nr. 8-10, Sectorul I - Telefon 13.89.73 - 14.10.71

VOLUMUL XXXVII

IULIE 3 SEPTEMBRIE

1989

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE



Studiul vitezei de dizolvare in vitro a nifedipinei din forme farmaceutice industriale și experimentale de uz intern

S. E. Leucuța

I.M.F., Facultatea de Stomatologie și Farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a cercetat dizolvarea in vitro a nifedipinei din diferite forme farmaceutice industriale: Adalat capsule și comprimate, Nifedipin drajeuri și Corinfar drajeuri. Determinarea cantitativă a nifedipinei din probe s-a făcut spectrofotometric în UV la 240 nm. Valorile constantelor de viteză de ordinul întâi calculate pentru curbele de dizolvare experimentale, scad în ordine enumerată mai sus. Studiul in vitro a arătat că în cazul drajeurilor Nifedipin și Corinfar substanța medicamentoasă prezintă un grad de polidispersie care determină curbe bifazice de dizolvare. Micronizarea particulelor asigură o cedare uniformă. Creșterea gradului de dispersie a nifedipinei în cazul dispersiilor solide în polietilenglicol 6000 determină o creștere semnificativă a vitezei de dizolvare a sistemelor cit și a comprimatelor preparate cu acestea. Disponibilitatea cea mai mare in vitro a nifedipinei s-a obținut prin dizolvarea sa în polietilenglicol 400 și condiționare sub formă de capsule operculate.

Blocanți ai calciului
Solubilitate
Experiențe in vitro

În scopul îmbunătățirii biodisponibilității substanțelor medicamentose greu solubile, obiectivul principal al formulării îl constituie parametrul asupra cărora galenistul poate interveni cu cea mai mare eficiență : viteza de dizolvare și solubilitatea. Viteza de dizolvare, este în mod obișnuit o etapă limitantă a absorbției gastrointestinale din formele farmaceutice solide (1—3).

Nifedipina este unul din antagoniștii calciului utilizat clinic pe scară largă în tratamentul unor afecțiuni vasculare ca angina pectorală și hipertensiunea (4—6). Substanța medicamentoasă este greu solubilă în apă iar biodisponibilitatea sa este foarte mică atunci când se administrează sub formă cristalină cu granulometrie mare (7). Absorbția gastro-intestinală este aproape completă, dar viteza de absorbție depinde în mare măsură de formulare (8). De aceea s-au studiat diferiți factori care pot îmbunătăți viteza de absorbție : forma farmaceutică (9, 10), administrarea sub formă de soluție, coprecipitat, dispersie solidă; pulbere cristalină (7, 11, 12).

În această lucrare s-a cercetat viteza de dizolvare *in vitro* a nifedipinei din diferite forme farmaceutice industriale : Adalat capsule (Bayer), Adalat tablete (Bayer), Nifedipin drajeuri (Terapia) și Corinfar drajeuri (VEB Arzneimittelwerk); s-au preparat de asemenea comprimate experimentale cu pulbere micronizată și cu o dispersie solidă a nifedipinei în polietilenglicol 6 000, studiindu-se influența unor factori de formulare asupra vitezei de dizolvare. Rezultatele s-au comparat cu cele ale vitezei de dizolvare a nifedipinei din capsule gelatinoase experimentale conținând o soluție a nifedipinei în polietilenglicol 400. Studiul cineticii de dizolvare *in vitro* din comprimatele industriale și experimentale a servit la interpretarea influenței formei farmaceutice asupra biodisponibilității nifedipinei. Această lucrare face parte din cercetările privitoare la studiul biofarmaceutic al medicamentelor și la optimizarea formulării și eficienței (13).

MATERIAL ȘI METODĂ

Material. S-a folosit nifedipina (Terapia, Cluj-Napoca) și polietilenglicol 6 000 (PEG 6 000) (Serva). Reactivii și solvenții au fost de puritate analitică.

Formele farmaceutice industriale. S-au folosit capsule gelatinoase Adalat (Bayer, Leverkusen); comprimate filmate Adalat (Bayer-Birleşik Alman Ilac Fabrikalari T.A.S. Istanbul); drajeuri Nifedipin (Terapia, Cluj-Napoca) și drajeuri Corinfar (VEB Arzneimittelwerk Dresden).

Prepararea dispersiilor solide. S-au preparat dispersii solide ale nifedipinei în PEG 6 000 în următoarele raporturi în greutate : 1:9 ; 1:3 ; 1:1 prin metoda topirii (14). S-a preparat și amestecul fizic al comprimatelor în raport de 1:3 în greutate.

Prepararea comprimatelor. Compoziția lor a fost următoarea : nifedipină 10 mg ; amidon 128 mg ; lactoză 50 mg ; polivinilpirolidonă 5 mg ; talc 5 mg ; stearat de magneziu 2 mg. S-a amestecat nifedipina cu lactoza și amidonul și s-a granulat cu o soluție alcoolică de polivinilpirolidonă. Granulatul uscat, cernut prin sita cu ochiuri de 1 mm s-a amestecat cu talcul și stearatul de magneziu și s-a comprimat la o mașină de comprimat cu excentric cu un singur ponson, cu diametrul de 9 mm. Comprimatele

matele cu 0,10 g dispersie solidă a nifedipinei în PEG 6 000 (1:9, g/g) s-au preparat după formula de sus din care s-a eliminat o cantitate echivalentă de amidon.

Prepararea capsulelor moi. S-au umplut capsulele gelatinoase operculate cu o soluție a nifedipinei (0,01 g) în polietilenglicol 400 (0,2 ml), care s-au închis apoi cu o soluție de gelatină.

Studiul vitezei de dizolvare in vitro. Într-un balon de sticlă cu fund rotund de 1,5 litri s-a introdus mediul de dizolvare, 1 000 ml apă distilată, încălzită la $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ și menținută la această temperatură prin termostatare. În mediul de dizolvare s-a introdus forma farmaceutică, pulberea sau dispersia solidă, în cantitate care conținea 10 mg nifedipină. Agitarea mediului s-a făcut cu un agitator cu palete, din sticlă, cu o viteză de 60 rpm. La anumite perioade, s-au prelevat probe de 5 ml, care s-au filtrat și supus determinării cantitative a conținutului în nifedipină. Având în vedere că nifedipina este fotosensibilă, determinările s-au efectuat la întuneric, folosind o lampă de sodiu. Fiecare formă farmaceutică s-a determinat în duplicat.

Determinarea cantitativă a nifedipinei. În probele prelevate s-a determinat nifedipina spectrofotometric în UV la 240 nm, utilizând un aparat VSU — 2 P Zeiss, Jena. Din valorile experimentale s-au construit curbe de dizolvare procentuală a nifedipinei în timp.

Analiza datelor. Valorile experimentale ale dizolvării nifedipinei în timp s-au prelucrat conform cineticii de ordinul întâi, și s-a calculat constanta de viteză a dizolvării și indicii statistici corespunzători: coeficientul de corelare liniară (r), testul Fischer (F) și varianța explicativă (EV). În anumite cazuri s-a constatat un comportament bifazic, descris de ecuația: $Q = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$ în care A și B sînt intercepte la ordonată, iar α și β constantele de viteză de ordinul întâi ale celor două pante, pentru faza inițială rapidă, respectiv finală, mai lentă, a procesului (15).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În figura 1 sînt redate curbele de dizolvare *in vitro* ale nifedipinei din formele farmaceutice studiate. Se constată că procesul are loc mai rapid în cazul capsulelor Adalat și a capsulelor experimentale conținînd soluția nifedipinei în PEG 400, comparativ cu dizolvarea mai lentă din comprimate și drajeuri.

În tabelul I sînt redate valorile constantelor de viteză ale dizolvării nifedipinei din formulările cercetate. Valoarea cea mai mare a constantei de viteză s-a găsit în cazul capsulelor Adalat, fiind urmată cu o valoare apropiată, de capsulele experimentale. În grupul formelor farmaceutice solide viteza de dizolvare cea mai mare o are nifedipina din comprimatele experimentale, urmată de Adalat comprimate filmate, Nifedipin și Corinfar. În cazul drajeurilor Nifedipin și Corinfar s-a constatat existența unui proces bifazic (fig. 2). Acest comportament s-ar putea explica prin existența unui grad de heterodispersie al particulelor substanței medicamentoase încorporate în preparatele farmaceutice, caracterizat prin cel puțin două mari clase granulometrice. Particulele cu grad mai mare de dispersie determină prima fază, cu viteză de dizolvare mai mare ($k_d = 0,0254 \text{ min}^{-1}$ și $0,0212 \text{ min}^{-1}$ pentru Nifedipin respectiv Corinfar),

Tabelul 1

Valorile constantelor de viteză a dizolvării nifedipinei ($\pm$ interval de încredere) din formele farmaceutice studiate

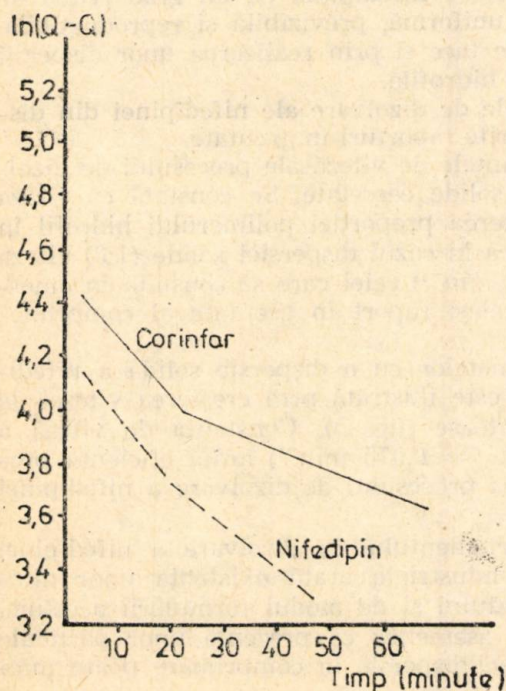
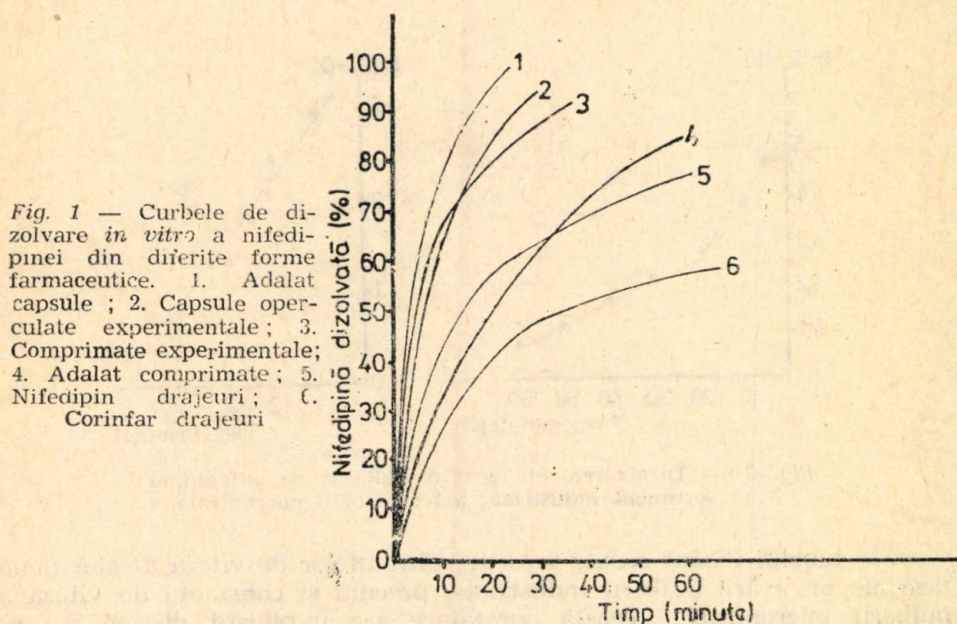
	Forma farmaceutică							
	Adalat capsule	Capsule moi experimentale	Adalat comprimate	Nifedipin drajeuri		Corinfar drajeuri		Comprimate experimentale
				Terapie		Faza inițială	Faza finală	
				Faza inițială	Faza finală			
$R_{dizolvare}$ (min^{-1})	0,141 (0,0035)	0,0965 (0,0071)	0,0312 (0,0022)	0,0254 (0,0028)	0,0161 (0,00026)	0,0212 (0,0018)	0,0085 (0,0016)	0,0583 (0,0046)
Indici statistici								
r	0,9997	0,9973	0,9974	0,9937	0,999	0,9963	0,9827	0,9969
F	1028	182	190	—	—	—	—	206
RV	99,8	99,1	99,2	96,2	99,9	97,7	89,7	99,1

Tabelul II

Valorile constantelor de viteză ale dizolvării nifedipinei din pulberea unui sortiment industrial și din pulbere micronizată

	Sortiment industrial	Pulbere micronizată
Ecuatie	$Q = 0,532 e^{-0,117 \cdot t} + 4,02 e^{-0,0034 \cdot t}$	$Q = -0,781 t + 3,79$
k_{d1} (min^{-1})	0,0286 ($\pm 0,0038$) ($r = 0,9912$)	0,7811 ($\pm 0,0463$) ($r = 0,9983$)
k_{d2} (min^{-1})	0,01179 ($\pm 0,00166$) ($r = 0,9902$)	

în timp ce particulele cu grad mai mic de dispersie se dizolvă cu o viteză mai mică ($k = 0,016 \text{ min}^{-1}$ și $0,0085 \text{ min}^{-1}$ pentru Nifedipin, respectiv Corinfar). În cazul produsului Corinfar se poate deduce existența unui grad de dispersie mai mic al particulelor din ambele clase granulometrice



în comparație cu produsul Nifedipin. O confirmare a caracterului polidispers constituit din două clase granulometrice al particulelor de nifedipină o constituie curbele de dizolvare ale particulelor sortimentului industrial folosite în cercetare (fig. 3). Micronizarea pulberii conduce la un sortiment de particule a cărei cinetică de dizolvare este monoexponentială (fig. 3).

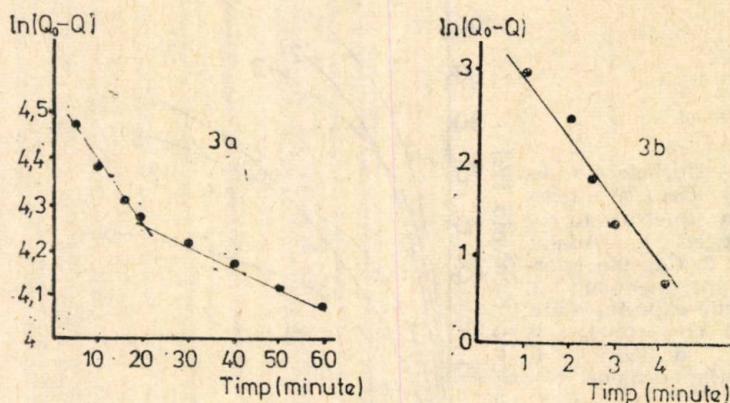


Fig. 3 — Dizolvarea *in vitro* a pulberii de nifedipină :
3 a : sortiment industrial ; 3 b : pulbere micronizată.

În tabelul II sînt redată valorile constantelor de viteză a celor două faze ale dizolvării pulberii industriale, precum și constanta de viteză a pulberii micronizate. Această constatare are implicații directe pentru formulare : prelucrarea unei pulberi a nifedipinei cu un grad redus de polidispersie va asigura o cedare uniformă, previzibilă și reproductibilă. Atingerea acestui obiectiv se poate face și prin realizarea unor dispersii solide ale nifedipinei într-o matrită hidrofilă.

În figura 4 sînt redată curbele de dizolvare ale nifedipinei din dispersiile solide în PEG 6 000 în diferite raporturi în greutate.

În tabelul III se redau constantele de viteză ale procesului de dizolvare a nifedipinei din dispersiile solide cercetate. Se constată că viteza de dizolvare crește odată cu creșterea proporției polimerului hidrofil în sistem. De asemenea, se constată că în cazul dispersiei solide (1:3) viteza de dizolvare este superioară ($0,042 \text{ min}^{-1}$) celei care se constată în amestecul fizic ($0,017 \text{ min}^{-1}$) avînd același raport în greutate al comprimateelor (1:3).

Utilitatea formulării comprimateelor cu o dispersie solidă a nifedipinei în polietilenglicol (1:9) (g/g) este ilustrată prin creșterea vitezei de dizolvare a substanței medicamentoase (fig. 5). Constanta de viteză a dizolvării calculată în acest caz ($k = 0,075 \text{ min}^{-1}$) arată eficiența procedurii amintit pentru accelerarea procesului de dizolvare a nifedipinei din comprimate de uz intern.

În concluzie, studiul comportamentului la dizolvare a nifedipinei din diferite forme farmaceutice industriale arată existența unor diferențe determinate de tipul preparatului și de modul formulării acestuia. Studiul experimental a arătat de asemenea că prezența unor particule de nifedipină cu grad diferit de polidispersie în comprimate poate mic-

șora viteza de dizolvare într-un mod diferențiat, în timp ce micronizarea asigură uniformitatea procesului de cedare *in vitro*. Prepararea unor dispersii solide ale nifedipinei în polietilenglicol, crește semnificativ viteza

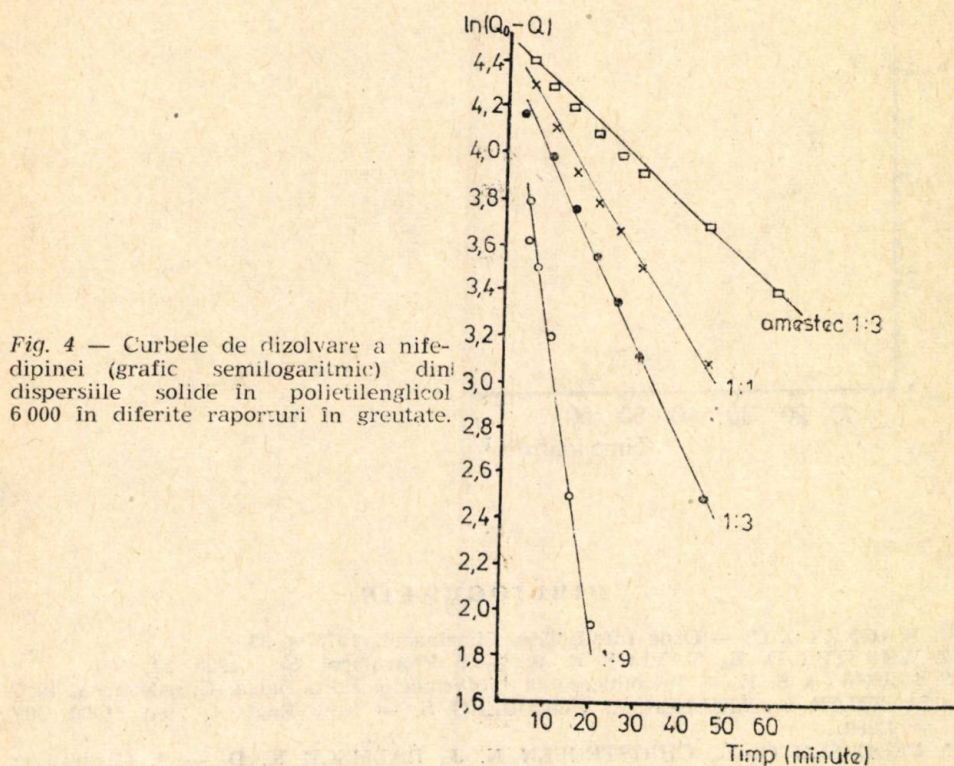


Fig. 4 — Curbele de dizolvare a nifedipinei (grafic semilogaritm) din dispersiile solide în polietilenglicol 6 000 în diferite raporturi în greutate.

Tabelul III

Constantele de viteză ale dizolvării nifedipinei ($\pm$ interval de încredere) din dispersiile solide în polietilenglicol

	Nifedipină : PEG 6 000 (raport în greutate)			
	1 : 9	1 : 3	1 : 1	Amestec fizic 1 : 3
R _{dizolvare} (min ⁻¹)	0,1264 (0,0051)	0,042 (0,0008)	0,0294 (0,0019)	0,0177 (0,0009)
Indici statistici				
r	0,9992	0,9998	0,9978	0,9985
F	200	2 460	222	432
EV	99,6	99,9	99,3	99,5

de dizolvare comparativ cu pulberea ca atare cu aceeași mărime a particulelor. Incorporată în comprimate, dispersia solidă asigură o viteză de dizolvare superioară comprimatelor preparate cu pulbere micronizată.

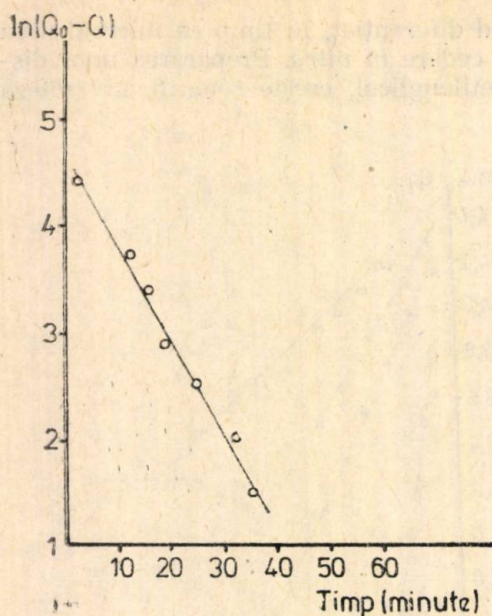


Fig. 5 — Dizolvarea *in vitro* a nifedipinei din comprimate experimentale preparate cu dispersia solidă în polietilenglicol 6000 (raport în greutate 1:9).

BIBLIOGRAFIE

1. WAGNER J. G. — Drug Intell. Clin. Pharmacol., 1970, 4, 32.
2. WURSTER D. E., TAYLOR P. W. — J Pharmacol. Sci., 1965, 54, 169.
3. LEUCUȚA S. E. — Introducere în biofarmacie, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1975.
4. ANTMAN E., MÜLLER J., GOLDBERG S. — New Engl. J. Med., 1980, 302, 1269.
5. PEDERSEN O. L., CHRISTENSEN N. J., RAEMSCH K. D. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1980, 2, 357.
6. CUPARENȚU B. — Clujul Med., 1985, 58, 327 ; 1986, 59, 7.
7. SUGIMOTO I., SASAKI K., KUCHIKI A. și colab. — Chem. Pharm. Bull., 1982, 30, 4 479.
8. RAEMSCH K. D., SOMMER J. — Hypertension, 1983, 5, Suppl. II, 18.
9. KLEINBLOESEM C. H., van BRUMMELLEN P., van de LINDE J. și colab. — Clin. Pharmacol., 1984, 35, 742.
10. BUEHRENS K. G., JANSSEN W., HILGENSTOCK C. — Dtsch. Apoth-Ztg., 1985, 125, 1 174.
11. SUGIMOTO I., KUCHIKI A., NAKAGAWA H. și colab. — Drug Dev. Ind. Pharm., 1980, 6, 137.
12. SUGIMOTO I., KUCHIKI A., NAKAGAWA H. — Chem. Pharm. Bull., 1981, 29, 1 715.
13. * * * — Contribuții la studiul biofarmaceutic al medicamentelor, partea a 89-a, Leucuța S. E. și colab. (red.).
14. SEKIGUCHI K., OBI N. — Chem. Pharm. Bull., 1961, 9, 866.
15. LEUCUȚA S. E., POP R. D. — Farmacocinetica, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.

Articol intrat în redacție la 30.I.1989.

Indicele de clasificare : 615.717—031—092.254

SUMMARY

S. E. Leucuța — A STUDY OF IN VITRO SOLVING VELOCITY OF NIFEDIPIN FROM INDUSTRIAL AND EXPERIMENTAL PHARMACEUTICAL FORMS FOR INTERNAL USE

A study was carried out of the solving of nifedipin under various industrial pharmaceutical forms: capsules and tablets of ADALAT, sugar coated Nifedipin and sugar coated Corinfar. Quantitative determination of nifedipin from the samples was done spectrophotometrically in the UV range at a wavelength of 240 nm. The values of velocity constants of the first order calculated for the experimental solving curves decreased in the order of the preparations mentioned above. The in vitro study showed that in the case of Nifedipin and Corinfar sugar coated tablets the substance has a high degree of polydispersion which determined the development of biphasic curves of solving. Micronization of the particles results in an uniform liberation of the substance. The increased degree of dispersion of nifedipin in the case of solid dispersions in polythylenglycol 6000 results in a significant increase of the solving velocity of the systems, as well as of tablets prepared with these systems. The highest availability in vitro of nifedipin was obtained by its solving in polythylenglycol 400 and conditioning as operculated capsules.

РЕЗЮМЕ

C. E. Леукуца — ИЗУЧЕНИЕ СКОРОСТИ РАСТВОРЕНИЯ ИН ВИТРО НИФЕДИПИНА ПРОМЫШЛЕННЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ВНУТРЕННЕГО ПОТРЕБЛЕНИЯ

Исследовалось растворение *ин vitro* нифедипина разных промышленных фармакологических форм: Адалат капсулированный и таблетки, Нифедипин драже и Коринфар драже. Количественное определение нифедипина проб спектрофотометрически в УВ при 240 нм. Величины постоянных скорости первого порядка рассчитанные для кривых экспериментального растворения, падают в вышеуказанном порядке. Изучение *ин vitro* показало что в случае драже Нифедипина и Коринфара лекарственное вещество представляет степень полидисперсии определяющие бифазные кривые разбавления. Микронизирование частиц обеспечивает равномерную отдачу. Повышение степени дисперсии нифедипина в случае твердых дисперсий в полиэтиленгликоле 6 000 определяет значительное повышение скорости разбавления систем как и таблеток, приготовленные с ними. Наличие, самое повышенное *ин vitro* нифедипина получено разбавлением в полиэтиленгликоле 400 и обусловление в виде оперкулированных капсулях.

REFERAT

PROGRESE ÎN CERCETAREA ȘI PRACTICA FARMACOLOGICĂ. AL IV-LEA CONGRES UNGAR AL SOCIETĂȚII DE FARMACOLOGIE, vol. 3, Budapesta, 1985

Un al treilea volum este publicat cu o mare parte din lucrările celui de-al IV-lea Congres al Societății Ungare de Farmacologie, grupate în secțiunea a 5-a cu titlul: Dopamina, vîrsta și afecțiuni, secțiunea a 6-a cu titlul: Anorexigene endogene și ultima parte cu titlul: Prostanoid.

Comunicarea lui Keabian și colab. este interesantă prin prezentarea unor date asupra celor două tipuri de receptori dopaminergici — D_1 și D_2 , cu indicarea teritoriilor unde sînt predo-

minanți și a unor substanțe de sinteză care au afinitate specifică pentru ei. Numeroși autori studiază influența (—) deprenyl-ului, un inhibitor puternic și specific al enzimei MAO de tip B, alături de clorgilină rolipram, unii derivați de ergolină.

Sînt prezentate de asemenea cercetări privind corelația vîrstă-nivel cerebral al dopaminei, posibilitățile de creștere a acestui mediator la bătrîni pentru prevenirea a două tipuri de afecțiuni, frecvente la persoane de vîrstă a treia (maladia Alzheimer și boala Parkinson).

Rayevski și colab. determină rolul unor neuroleptice considerate, după cum influențează presinaptic biosinteza, eliberarea sau captarea dopami-

nei în substanțe tipice (haloperidol, flufenazina) sau atipice (sulpirid, carbida, tiaprid) în mecanismele transmisei centrale dopaminergice.

Un număr de 16 comunicări abordează teme legate de existența unor substanțe endogene cu rol anorexigen, substanțe cu structură peptidică, dintre care studiată antagoniștii opiaceelor, amfetaminele acidul 3,4-dihidroxi-butanolic și acidul trihidroxipentanolic.

Knoll J. izolează din serum uman o α_1 -glicoproteină, denumind-o D-satielină, alături de satietină, caracterizând-o din punct de vedere chimic și farmacologic. Autorul mai stabilește un efect anorexigen și pentru alte proteine endogene, cunoscute a avea alte acțiuni în organismul uman și animal, cum sînt: glucagon, colecistokinina, insulina, bombesina, calcitonina, somatostatina, neurotensina, TRH (thyrotropin-releasing-hormone) etc.

În continuare, sînt grupate lucrările referitoare la substanțele prostanoidice după influența pe care o au asupra sistemului cardiovascular, asupra trombocitelor sau asupra tractului gastro-intestinal sau ca antiinflamatoare.

Astfel s-au stabilit efectul citoprotector și acțiunea antiischemică a prostacilinei (PGI_2), al iloprostului, al unui stereozomer al acestuia, ambele substanțe fiind mai stabile decît PGI_2 . În același scop s-au mai testat unii analogi cum sînt: 7-oxo- PGI_1 , 5-nitro- PGI_1 și 4-tio- PGI_1 . Pentru medicamente antianginoase bine cunoscute cum sînt: dipiridamol, oxifedrina, propranolol, trapidil și verapamil se determină influența lor asupra eliberării de PGI_2 , stimulind-o, prin aceasta explicîndu-se mecanismul patofiziologic al ischemiei miocardului și ameliorarea lui în urma unui antagonism dintre PGI_1 și TXA_2 (tromboxanul A_2 fiind un constrictor al coronarelor și un modificador al integrității membranelor celulelor mușchiului cardiac).

Studiile au mers pînă la componente infrastructurale ale miocitelor, pentru care s-au constatat modificări sub influența PGI_2 ale conținutului în calciu în sarcolemă, citoplasmă, vezicule subsarcolemice, nu se schimbă concentrația acestui ion în cistaele mitocondriale.

Acțiunea vasculară a prostanoidelor studiată *in vitro*, pe arteră izolată de iepure a evidențiat efectul vasodilatator al PGI_2 și al unor analogi mai stabili prin activarea structurilor post-sinaptice simpatice iar PGE_1 și PGE_2 inhibă transmiterea la nivel presinaptic. Prostaciclina are acțiune utilă terapeutic în tulburări circulatorii peri-

ferice, asociată cu un efect antiagregant plachetar. Un efect similar, dar mai intens, s-a relevat de către Braguet și colab. pentru un component izolat din extractul hidroalcoolic din frunzele de *Ginkgo biloba* L. Testări *in vivo* au stabilit efectul cimetidinei (antihistaminic anti- H_2) după administrare orală sau parenterală, de inhibare a sintezei tromboxanului TXA_2 , metabolitul activ al TXA_2 , cu repercusiuni asupra agregării trombocitelor.

Asupra tractului gastro-intestinal PGF_2 beta și carbenoxolona (inhibitor al metabolizării prostaglandinelor în mucoasa gastrică) au acțiune citoprotectoare și de reducere a agresiunii induse prin substanțe ulcerigene. Arrigoni și colab. determină acțiunea anti-ulceroasă a unui derivat de PGE_2 , care se poate administra oral. Iar Ezer corelează efectul unor antiinflamatoare nesteroidiene asupra ulcerelor induse prin etanol acidulat, ca urmare a influenței lor asupra sintezei prostaglandinelor.

S-a evidențiat și o acțiune hepatoprotectoare a HGI_2 la șobolani intoxicați cu tetraclorură de carbon.

În procesul inflamator sînt implicate și prostaglandinele, pentru multe medicamente antiinflamatoare fiind precizată acțiunea lor de inhibare a prostaglandin-sintetazei. S-a corelat capacitatea lor inhibitoare cu potența acțiunii terapeutice. Alături de PG-ne au mai fost investigate și substanțe înrudite cum sînt leukotrienele, mai ales interleukina sau catabolin, tromboxanul, prostaciclina.

Prin conținutul său volumul al 3-lea al lucrărilor celui de al 4-lea Congres al Societății ungare de farmacologie este deosebit de valoros, punînd la dispoziția celor care n-au putut lua parte la acest forum de înaltă tinută științifică, date și rezultate valoroase obținute de participanți.

Comunicările în majoritate se evidențiază prin modul în care sînt prezentate rezultatele cercetărilor efectuate cu cele mai noi tehnici de investigare în farmacologie, dar și în cazul utilizării unor metode clasice, autorii au condus studiile lor cu multă atenție și au îmbinat datele experimentale cu ipoteze recente sau aspecte noi privind mecanisme de acțiune desfășurate la nivel celular, molecular sau infrastructural.

În încheiere se poate aprecia că toate cele trei volume cu lucrările congresului constituie un material bibliografic prețios pentru cei care activează în domeniul farmacologiei.

Elena Cristea

Acțiunea Regoparului administrat sub formă de „comprimate“ în hepatita agresivă cirogenă experimentală

E. Bordăș, Ecaterina Andronescu**, P. Petcu** , A. Zeic*

REZUMAT

S-a studiat pe 50 de șobolani albi, masculi, cu hepatită cronică agresivă cirogenă, indusă după 45 de zile cu tetraclo-rură de carbon, acțiunea medicamentului Regopar, administrat sub formă de comprimate.

Medicamentul s-a administrat după instalarea modifică-rilor hepatice, zilnic, timp de 10, respectiv 30 de zile, în doză de 330 mg/animal, în 2,0 ml ser fiziologic.

Sub acțiunea Regoparului, după 10 zile, ficatul animale-lor intoxicate a prezentat o regenerare evidentă, cu reducerea accentuată a proliferației țesutului conjunctiv, față de animalele netratate, unde ficatul a prezentat o proliferație conjunctivă accentuată, restructurând țesutul hepatic, formând pseudolobuli.

După 30 de zile de tratament, ficatul animalelor a pre-zentat o structură aproape normală, cu dispariția completă a leziunilor hepatocitare și menchimale, față de animalele netra-tate unde ficatul a prezentat o regenerare extrem de moderată, cu reducerea țesutului conjunctiv, dar cu persistența restruc-turării lobulare.

Medicamentul Regopar administrat sub formă de „com-primate“ prezintă efecte pozitive superpozabile cu efectul for-meii de „extract fluid total“, în ciroză experimentală indusă cu tetraclo-rură de carbon pe șobolani albi.

*Hepatită
Experiențe biologice
Tratament medicamentos*

În lucrările noastre anterioare am studiat efectul produsului natu-ral „Regopar“, administrat sub formă de extract fluid total, în hepatoză toxică, manifestat prin dispariția modificărilor distrofice după 10 zile de administrare (2), în hepatită cronică agresivă cirogenă — cu dispariția completă a proliferațiilor intra- și interlobulare (1, 4) și asupra regeneră-rii ficatului după hepatectomie parțială și subtotală — manifestat prin regenerarea accentuată a ficatului, după 7 zile de tratament (3).

* Institutul de Igienă și Sănătate Publică

** I.M.F. Facultatea de Farmacie, Catedra de Botanică Farmaceutică, Cluj-Napoca

În lucrarea de față ne-am propus să urmărim acțiunea medicamentului „Regopar“, administrat sub formă de „comprimate“, în hepatită cronică agresivă cirogenă, indusă cu tetraclorură de carbon, pe șobolani albi.

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiențele s-au efectuat pe 50 de șobolani albi, masculi, cu greutate corporală inițială medie de 205 ± 15 g, ținuti în condiții de vivariu, alimentați standardizat.

Leziunile hepatice de tipul hepatitei agresive cirogene, s-au obținut după 45 de zile, prin administrarea per orală de tetraclorură de carbon, zilnic timp de 15 zile, iar după această perioadă de 2—3 ori pe săptămână, în doze de 0,1 ml/animal (7). Medicamentul Regopar s-a administrat zilnic *peroral*, timp de 10, respectiv 30 de zile, în doză de 330 mg/animal în 2,0 ml ser fiziologic (un comprimat de 0,7 g mojarat în 2,0 ml ser fiziologic).

Animalele de experiență au fost împărțite în cinci loturi a câte 10 animale: I. intoxicat cu tetraclorură de carbon; II. intoxicat, sacrificat după 10 zile, netratat; III. intoxicat, tratat cu Regopar 10 zile; IV. intoxicat, netratat 30 de zile și V. intoxicat cu tetraclorură de carbon, tratat 30 de zile cu Regopar.

În perioada intoxicării greutatea animalelor s-a urmărit la 20 și 45 de zile, iar după această perioadă la 10 și 30 de zile.

După sacrificarea animalelor, la 45 de zile după intoxicare, la 10 zile, respectiv la 30 de zile după această perioadă cu și fără tratament, ficatul prelevat de la fiecare animal a fost fixat în formol 10%, iar secțiunile de 7,0 μ colorate cu hematoxilină-eozină.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Greutatea animalelor în perioada intoxicării a prezentat o scădere progresivă: 180 g în medie după 20 de zile, 145 g după 45 de zile, față de greutatea inițială medie de 205 g.

La 10 zile după sistarea intoxicării, greutatea animalelor netratate a fost în medie de 140 g, iar după 30 de zile de 160 g, prezentînd o creștere moderată (fig. 1).

Sub acțiunea medicamentului Regopar, administrat timp de 10 zile, greutatea animalelor a fost în medie de 162 g, iar după 30 de zile de tratament de 220 g, prezentînd o creștere semnificativă, depășind în medie cu 80 g greutatea animalelor netratate (fig. 1).

La examenul histologic, ficatul animalelor intoxicate cu tetraclorură de carbon, după 45 de zile, a prezentat proliferare conjunctivă accentuată care a cuprins tot ficatul. Țesutul conjunctiv, care înconjură mai mulți lobuli restructurează țesutul hepatic, formînd pseudolobuli. Hepatocitele prezintă un grad intens de distrofie, alături de hepatocitele necrozate. Concomitent cu aceste modificări, s-au observat și rare zone de regenerare hepatocitară moderată, în care unele hepatocite au fost chiar binucleate (fig. 2).

Ficatul animalelor intoxicate 45 de zile și netratate 10 zile, a prezentat un aspect asemănător, nemodificat, cu ficatul animalelor intoxicate cu tetraclorură de carbon — aspect de hepatită cronică agresivă cirogenă, fără semne de regenerare evidentă (fig. 3) (5, 6).

Sub acțiunea medicamentului Regopar, administrat timp de 10 zile după instalarea modificărilor induse cu tetraclorură de carbon, ficatul a prezentat o regenerare evidentă, cu reducerea accentuată a proliferării țesutului conjunctiv și cu prezența elementelor trofice în acest țesut (fig. 4).

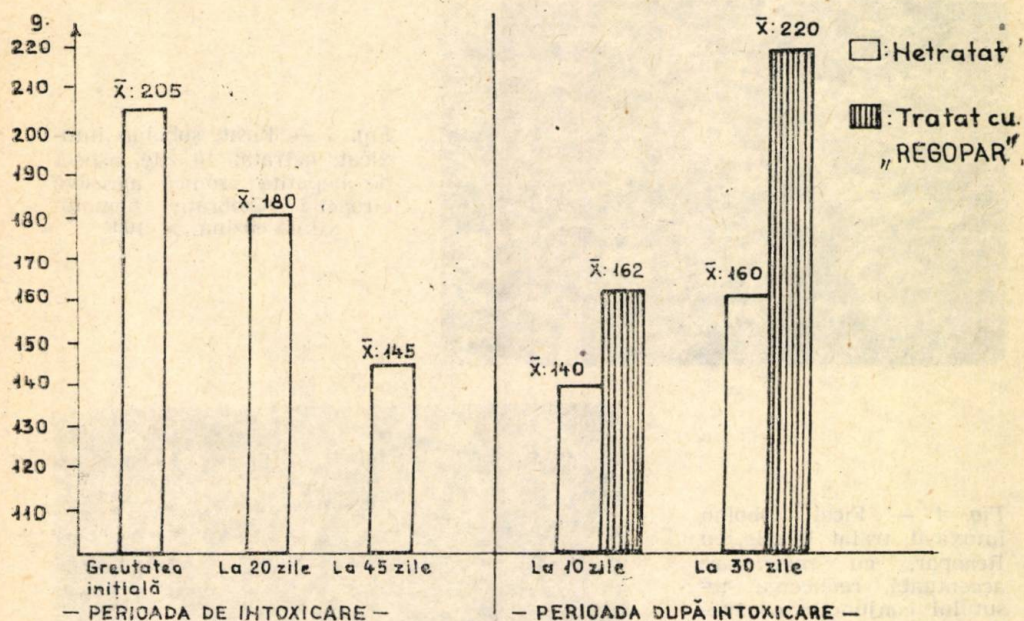
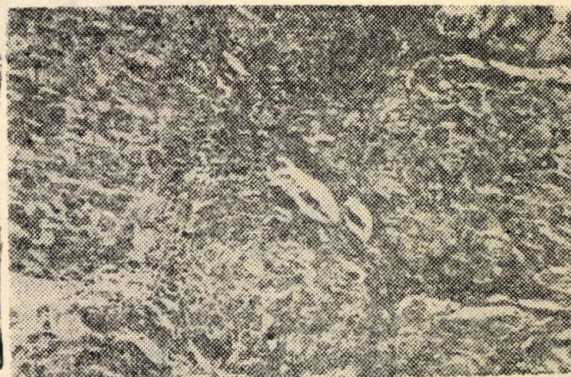


Fig. 1 — Evoluția greutății animalelor cu ciroză experimentală, sub acțiunea medicamentului Regopar-comprimate.

Fig. 2 — Ficat, șobolan intoxicat cu tetraclorură de carbon, cu proliferare conjunctivă accentuată, restructurare lobulară, distrofia și necroza hepatocitară. Colorație hematoxilină-eozină $\times 100$.



La animalele intoxicate și netratate timp de 30 zile, ficatul a prezentat o regenerare extrem de moderată, cu reducerea țesutului conjunctiv, dar cu persistența restructurării lobulare a parenchimului. Hepatocitele prezintă un grad intens de distrofie vacuolară și granulară, alături de hepatocitele necrozate (fig. 5).

Animalele tratate timp de 30 de zile cu medicamentul Regopar — comprimate —, la nivelul ficatului au prezentat o structură aproape normală, cu dispariția completă a leziunilor hepatocitare și mezenchimale și cu lipsa aproape totală a proliferării conjunctive perilobulare (fig. 6). S-a decelat și o troficitate celulară cu multe celule de regenerare — binucleate — și resorbția celulelor histiocitare, fibroblastice (fig. 7).



Fig. 3 — Ficat, șobolan intoxicat, netratat 10 zile, aspect de hepatită cronică agresivă cirogenă. Colorație hematoxilină-eozină $\times 100$.

Fig. 4 — Ficat, șobolan intoxicat, tratat 10 zile, cu Regopar, cu regenerare accentuată, reducerea țesutului conjunctiv cu prezența elementelor troficate. Colorație hematoxilină-eozină $\times 100$.

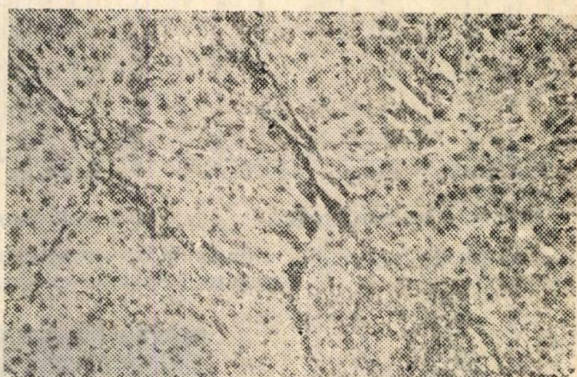


Fig. 5 — Ficat, șobolan intoxicat, netratat 30 de zile, cu persistența restrukturării lobulare și cu hepatocite distrofice. Colorație hematoxilină-eozină $\times 100$.

Medicamentul Regopar este un produs natural, extras din plante, cu proprietăți antitoxice, regenerative și antiinflamatoare. Efectul lui terapeutic după administrarea sub formă de extract fluid total, am atri-

buit-o conținutului în principii active — complexe flavonoidice, polifenolică etc. —, care împreună cu alți compuși constituie un complex cu acțiuni favorabile prezentate în lucrările noastre anterioare (1—4).

Administrând produsul sub formă de comprimate, înglobînd extractul fluid total într-un vehiculant, medicamentul a prezentat aceleași efecte pozitive în ciroza experimentală indusă cu tetraclorură de carbon, ca și

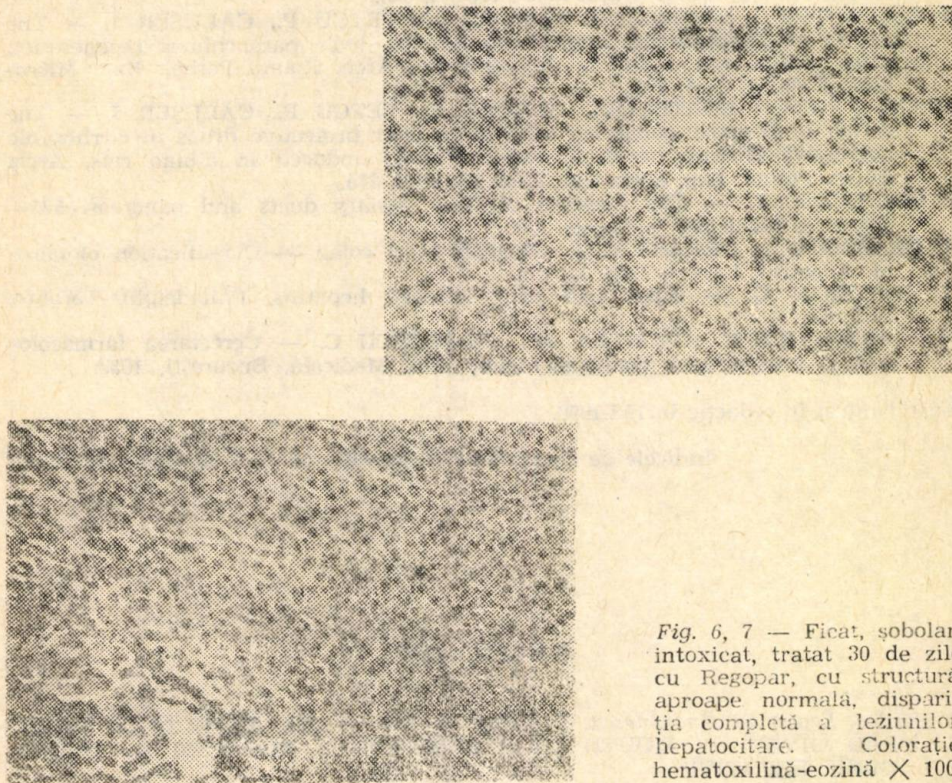


Fig. 6, 7 — Ficat, șobolan intoxicat, tratat 30 de zile cu Regopar, cu structură aproape normală, dispariția completă a leziunilor hepatocitare. Colorație hematoxilină-eozină $\times 100$.

forma de extract fluid total, administrat ca atare. Atît după administrare parenterală, cît și perorală, medicamentele trec prin ficat. În cazul administrării perorale, circuitul enterohepatic favorizează absorbția (8). Avînd în vedere că în cazul Regoparului organul țintă este ficatul, administrarea lui sub această formă prezintă multe avantaje. Medicamentul astfel administrat se dezintegrează ușor în stomac și se absoarbe în intestinul subțire. Cantitatea administrată este mai precisă, ușor de administrat, iar păstrarea și manipularea medicamentului este mai ușoară.

CONCLUZII

Regoparul, medicament de origine vegetală, administrat sub formă de „comprimate“, are efecte comparabile cu „extractul fluid total“ în ciroză experimentală, indusă cu tetraclorură de carbon, pe șobolani albi.

Această formă a medicamentului, pe lângă efectul favorabil — hepatoprotector, regenerativ — prezentat, se administrează ușor în doze precise și asigură o concentrație optimă la nivelul organului țintă — ficatul.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDRONESCU ECATERINA, BORDĂȘ, E., PETCU P., CĂLUȘER I. — The treatment of experimental cirrhotogenic aggressive chronic hepatitis with „Regopar“ — a natural product, Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol., 1984, 43, 1, 77.
2. ANDRONESCU ECATERINA, BORDĂȘ, E., PETCU P., PAPILIAN V. — Regeneration of hepatic lesions induced by carbon tetrachloride under the action of a natural produce, Clujul Med., 1984, 4, 356.
3. ANDRONESCU ECATERINA, BORDĂȘ, E., PETCU P., CĂLUȘER I. — The action of „Regopar“ a natural product on liver parenchymas regeneration after partial and undertotal hepatectomy, Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol., 1986, 45, 3—4, 267.
4. ANDRONESCU ECATERINA, BORDĂȘ, E., PETCU P., CĂLUȘER I. — The action of Regopar compared with other liver protective drugs in cirrhotogenic aggressive chronic hepatitis, experimentally induced in albino rats, Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol., 1986, 45, 3—4, 275.
5. BULIGESCU L. — The disease of liver, biliary ducts and pancreas, 531—534, Edit. Medicală, București, 1981.
6. DE GROTE J., DESMET V. J., GEDICK P. și colab. — Classification of chronic hepatitis, Lancet, 1986, 11, 625.
7. KLATSKIN G. — Toxic and drug induced hepatitis, Philadelphia-Toronto, 1975, 604.
8. SIMIONOVICI M., CÂRSTEA AL., VLĂDESCU C. — Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor, Edit. Medicală, București, 1983.

Articol intrat în redacție la 19.I.1989.

Indicele de clasificare 616.36—002—06 : 616.36—004—085—092.9

SUMMARY

E. Bordaș, Ecaterina Andronescu, P. Petcu, A. Zeic — THE EFFECTS OF REGOPAR GIVEN BY MOUTH IN EXPERIMENTAL AGGRESSIVE CIRRHOTIC HEPATITIS

The effects were studied, of Regopar administered as tablets to 50 male white rats with chronic cirrhotogenic aggressive hepatitis induced after 45 days of carbon tetrachloride administration. The drug was administered after the development of hepatic changes. It was given in daily doses of 330 mg/animal per day for periods of 10, and 30 days respectively. Ten days after the start of the treatment with Regopar the liver of intoxicated animals has demonstrated an evident process of regeneration, with marked reduction in the proliferation of connective tissue, as compared with untreated animals in whom the liver showed marked connective tissue proliferation and a restructuring of the liver tissue with the development of pseudobulbs. After 30 days the liver of treated animals had an almost normal structure, almost complete disappearance of hepatocytic and mesenchymal lesions, in contrast with the non-treated animal in whom the liver showed extremely modest regeneration, reduction of the connective tissue but where there was persistence of the lobular restructuring. Regopar administered as tablets shows positive effects, similar to those obtained with a „total fluid extract“ in experimental cirrhosis induced in white rats with carbon tetrachloride.

Studiul analitic al colagenilor de uz farmaceutic

G. L. Radu*, Alexandra Neagu**, Maria Caloianu*, Georgeta Călin**

REZUMAT

Studiul întreprins are drept scop stabilirea parametrilor fizico-chimici care să caracterizeze în mod specific câteva dintre sorturile de colagen utilizabile la prepararea medicamentelor. Pe lângă determinările curente de azot, metale grele, substanțe grase, cenușă etc. au fost investigate și alte proprietăți fizico-chimice ca: unghiul de rotație a luminii polarizate, absorbanta în domeniul ultraviolet, viscozitatea. Metodele folosite sînt rapide și precise putînd fi aplicate în laboratoarele de control analitic. Valoarea practică a datelor experimentale obținute constă în corelarea acestora, ceea ce permite elucidarea unor aspecte structurale care determină proprietățile colagenului extras.

Colagen
Prepararea medicamentelor

INTRODUCERE

Preparatele farmaceutice și biomaterialele care au la bază colagenul sînt de o certă valoare terapeutică și au intrat în ultimii ani în practica curentă (1, 2). Din clasa proteinelor animale denumite generic „colageni” pînă în prezent au fost izolate și caracterizate 11 tipuri distincte, numărul rămînînd mult inferior celui teoretic posibil (3). Dintre acestea, doar câteva tipuri sînt utilizate în scop practic. Țesuturile conjunctive sînt sursele recomandate a fi folosite la extracție deoarece conțin colageni în cantități mari și relativ ușor extractabili (4).

Centroveșele în ceea ce privește analizarea fizico-chimică a colagenilor încă mai există deoarece nu s-a stabilit un set relativ mic de determinări unanim acceptat care să îi caracterizeze în mod specific. Greutatea constă în fixarea intervalului de variație al parametrilor pentru că aceștia sînt puternic dependenți atît de natura sursei cît și metodele și tehnicile folosite la extracție. Parametrii caracteristici trebuie să fie determinabili cu aparatură și reactivi accesibili, într-un interval de timp nu prea îndelungat. Față de cele arătate, prezenta lucrare își pro-

* Institutul de Științe Biologice București

** Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice București

pune compararea unor sorturi de colageni extrase din derm bovin care pot intra în compoziția preparatelor farmaceutice. Dermul animal conține colagen tipul I și în cantități mai mici tipul III alături de elastină, grăsimi, proteoglicani, mucopolizaharide etc. Pentru simplificare, extracțiile colagenice (amestecuri de tipul I și III) vor fi denumite în continuare colagen.

MATERIAL ȘI METODĂ

Materiale. Au fost studiate șase sorturi de colagen extras din derm bovin :

— trei sorturi notate CN 2, CN 8, CAD 8 conțin colagen denaturat obținut după câteva operații preliminare prin reacția de hidroliză în mediu neutru sau acid și uscat sub formă pulsiv prin atomizare ;

— trei sorturi notate SCA, SCT, SCO conțin colagen cu structură parțial denaturată rezultat prin solubilizarea în soluții de 0,5 M acid acetic, 0,3 M acid tartric și 0,3 M acid oxalic după un tratament alcalin de scurtă durată.

Metode. Conținutul în azot a fost determinat conform metodei Kjeldahl descrise în (5) ;

— determinarea substanțelor grase și a cenușii s-a făcut utilizând procedeele descrise în (5) ;

— unghiul specific de rotație a luminii polarizate a fost măsurat cu polarimetrul POLAMAT A — Zeiss Jena modificat de noi în condițiile de lucru prelevate în (6) ;

— absorbția soluțiilor de colagen a fost studiată cu aparatul SPECORD M 40 — Zeiss Jena. Domeniul în ultraviolete investigat a fost de la lungimea de undă de 210 nm până la 330 nm, alegerea intervalului făcându-se în acord cu datele din (7) ;

— dependența vîscozității de concentrația de colagen din soluție a fost urmărită urmărind un viscozimetru Ubbelohde cu capilar adaptîndu-se metoda prezentată în (8).

Substanțele chimice folosite în cadrul determinărilor și la extracția colagenului au fost de puritate analitică.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele analitice se calculează în general raportîndu-se la masa uscată a substanței urmărite. În cazul colagenilor, trebuie ținut seama că apa nu se elimină în totalitate, o cantitate mică (apa structurală) va rămîne prezentă pînă la distrugerea structurii moleculare (9). Pentru investigațiile preliminare am considerat cantitatea de substanță uscată aproximativ egală cu cea de colagen din probele analizate. Determinările de azot, cenușă, substanțe grase, umiditate au fost efectuate aplicînd metodele și tehnicile incluse în capitolul Material și metodă, rezultatele pentru cele șase sorturi de colagen sînt prezentate în tabelul I.

Se observă o grupare evidentă a valorilor parametrilor determinați în funcție de metoda de extracție utilizată. Valoarea azotului total pentru sorturile obținute prin hidroliză CN 2, CN 8, CAD 8 este mai mică decît pentru cele obținute prin solubilizare alcalin-acidă SCA, SCT, SCO. Colagenul nativ pur conține totuși 18,60% azot, factorul de multiplicare

este 5,37 (5). Cantitatea de cenușă este mai crescută pentru sorturile CN 2, CN 8, CAD 8 creștere datorată procedeele tehnologice folosite.

O importantă caracteristică impusă de destinația farmaceutică și îndeplinită de toate cele șase probe, este absența metalelor grele. Acestea au fost detectate în cantități mult sub limitele cerute prin absorbție atomică.

Tabelul I

Parametrii determinați	CN 2	CN 8	CAD 8	SCA	SCT	SCO
Azot total % g/g	16,50	15,40	16,83	17,26	17,03	17,71
Cenușă % g/g	0,55	1,30	1,83	0,23	0,35	0,16
Substanțe grase % g/g	1,00	0,99	0,60	0,86	0,44	0,53
Umiditate % g/g	6,50	5,95	6,30	98,40	98,00	98,20

Colagenul datorită compoziției în aminoacizi și a conformației structurale prezintă o activitate optică caracteristică. Integritatea structurii moleculare poate fi evaluată prin compararea puternicei rotații negative a colagenului nativ în soluție ($\alpha_D = 400^\circ$ cu cea a diverselor probe, determinările făcându-se la lungimi de undă fixe (10). Lungimile de undă în domeniul ultraviolet permite atingerea de sensibilități mari în cadrul determinărilor, dar se poate lucra pentru studii comparative și cu lungimi de undă din vizibil. Rotația specifică (α) $\frac{20}{D}$ a fost obținută pentru

lungimea de undă $\lambda = 589$ nm pentru soluțiile cu concentrația de colagen 2,3 mg/ml în apă acidifiată cu acid clorhidric la pH = 2 (tabelul II).

Tabelul II

	CN 2	CN 8	CAD 8	SCA	SCT	SCO
Rotația specifică (α) $\frac{20}{589}$	-17,93	-10,44	-10,81	-79,79	-110,13	-73,18

Rotația specifică pentru fiecare sort de colagen analizat prezintă valori diferite. Diferențe mai pronunțate apar între cele două grupe care au rezultat hidroliză și prin solubilizare alcalin-acidă, procedeele de extracție modificând puternic structura.

Compoziția de aminoacizi (cantitățile mici de aminoacizi: metionină, menilalanină, tirozină, triptofan) impune o comportare diferită a soluțiilor care conțin colagen față de aceea a majorității proteinelor, spectrale în UV prezintă absorbție minimă la lungimi de undă 250—290 nm și maxime pe intervalul 220—240 nm. Detectarea rapidă și evaluarea purității colagenului se poate realiza prin spectrometrie în UV (11). În cazul sorturilor de colagen CN 2, CN 8, CDA 8 spectrele prezintă (fig. 1) o creștere a absorbanței la 260 nm. Pentru purificarea lor am recurs la precipitarea selectivă a colagenului cu NaCl, modificând tehnica din (12).

Două precipitări consecutive au fost suficiente pentru obținerea unui colagen de puritate satisfăcătoare (fig. 2). Tot pentru purificare am ales varianta precipitării colagenului cu ajutorul acetonei care produce scăderea constantei dielectrice a soluției, dar în acest caz nu se

mai poate evalua spectrometric puritatea probei pentru că acetona încă prezentă în mediu produce creșterea absorbantei la lungimea de undă de 265 nm. Spectrele soluțiilor care conțin sorturile SCA, SCT, SCO (fig. 3) au demonstrat puritatea lor, impurificatorii de natură proteică lipsind.

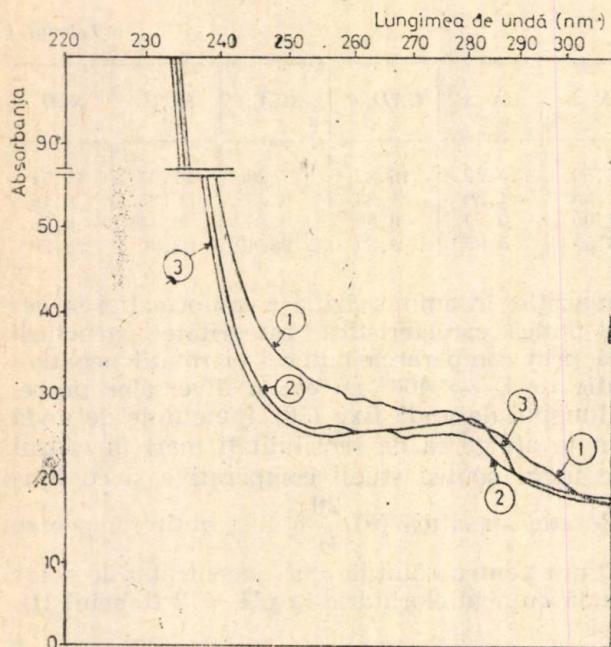


Fig. 1 — Spectrele de absorbție în domeniul ultra-violet ale soluțiilor de collagen (1) — CN 2, (2) — CN 8, (3) — CAD 8.

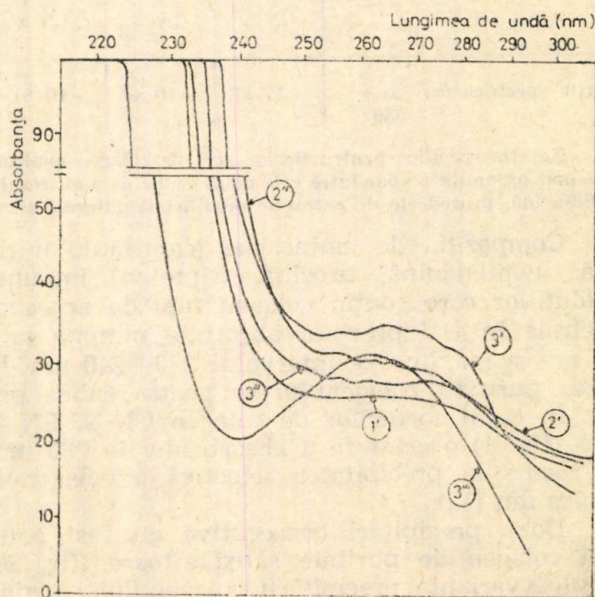


Fig. 2 — Spectrele de absorbție ale soluțiilor care conțin collagen purificat (1'), (2'), (3') — CN 2, CN 8, CAD 8 după o singură precipitare cu NaCl; (2''), (3'') — CN 2, CN 8 precipitat de două ori; (3'') — CAD 8 purificat prin precipitare cu acetona

Analiza spectrală a constituit metoda care a fost folosită în vederea elaborării unui procedeu tehnologic de extracție a collagenului de uz farmaceutic cu puritate avansată.

Fig. 3 — Spectrele de absorbție ale soluțiilor de collagen în domeniul ultraviolet (4) — SCA, (5) — SCT, (6) — SCO. Concentrația de collagen din probe a fost diferită pentru evitarea suprapunerilor spectrelor.

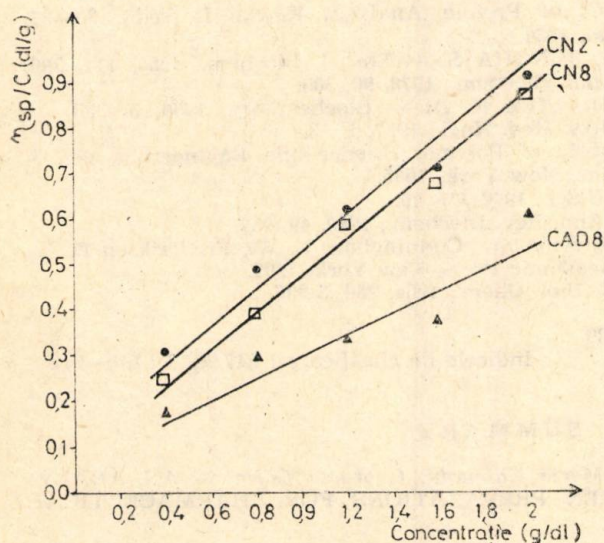
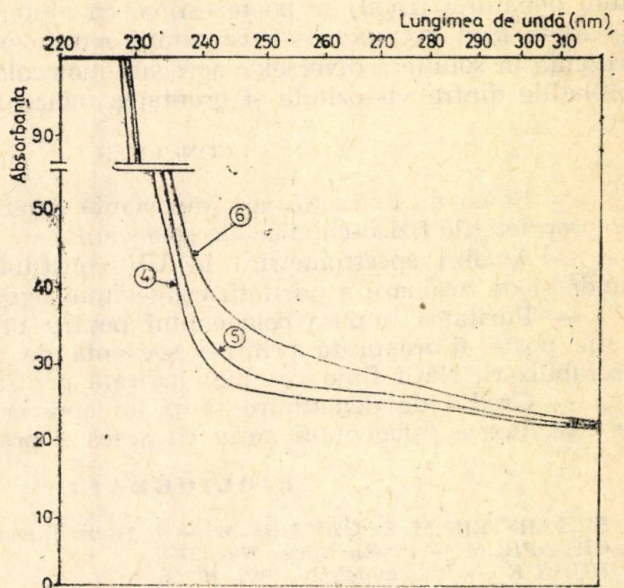


Fig. 4 — Variația viscozității soluțiilor de collagen în funcție de concentrație.

Proprietățile hidrodinamice ale collagenului extras depind de mai mulți factori, dintre care forma moleculelor este cea preponderentă. Caracterizarea soluțiilor care conțin collagen se poate face și prin determinarea dependenței dintre viscozitatea redusă și concentrație (8). Pentru soluțiile care conțin corturile CN 2, CN 8, CAD 8 dependența este liniară (fig. 4).

Modificarea pantei în cazul collagenului CAD 8 o atribuim condițiilor diferite (pH acid) folosite la extracție. Polidispersitatea sorturilor de collagen denaturat utilizate împiedică anumite determinări cantitative. Greutatea moleculară medie a proteinelor globulare, deci și a collagenului denaturat (copil) se poate estima cu ajutorul viscozității intrinseci (η) aflată prin extrapolarea viscozității reduse pentru o diluție infinită. Prezența în soluție a diverselor agregate moleculare complică totuși mult corelațiile dintre viscozitate și greutatea moleculară medie (13, 14).

CONCLUZII

— Etapa de extracție are importanță deosebită, influențând puternic proprietățile fizico-chimice ale collagenului.

— Analiza spectrometrică în UV constituie metoda de detectare rapidă și de evaluare a purității collagenului extras din derm bovin.

— Puritatea impusă collagenului pentru utilizarea în scop farmaceutic poate fi asigurată printr-o secvență de cîte două precipitări și resolubilizări, NaCl fiind cea mai indicată pentru precipitarea selectivă.

— Gradul de denaturare se poate aprecia prin compararea rotației specifice a collagenului nativ cu aceea a probei analizate.

BIBLIOGRAFIE

1. SILVERSTEIN M. E., CHVAPIL M. — J. Trauma, 1981, 21, 388.
2. CHVAPIL M. — Plastic Surg., 1984, 27.
3. KUHN K. — Rheumatology, 1986, 10, 26.
4. RAGU G. L., CALOIANU M. — Stud. Cercet. Biochim. (București), 1987, 30, 189.
5. GASPARD L. — In : Methods of Protein Analysis, Kerese I. (red.), 30—87, Akademiai Kiadó, Budapesta, 1984.
6. FRANCOIS J., HERBAGE D., JUNQUA S. — Eur. J. Biochem., 1980, 112, 389.
7. KIRSCHENBAUM D. M. — Anal. Biochem., 1978, 90, 309.
8. BORNSTEIN P., KANG A. H., PIEZ K. A. — Biochemistry, 1966, 5, 383.
9. BOURGOIN D. — J. Fr. Biophys. Med. Nucl., 1977, 1, 53.
10. PIEZ K. A. — In : Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, vol. 3, 699—727, John Wiley & Sons, New York, 1985.
11. YANNAS I. V. — J. Macromol. Sci., 1972, C7, 49.
12. BORNSTEIN P., SAGE H. — Ann. Rev. Biochem., 1980, 49, 957.
13. VEIS A. — In : Methods in Enzymology, Cunningham L. W., Frederiksen D. W. (red.), vol. 82, p. 186—217, Academic Press, New York, 1982.
14. LEWIS M. S., PIEZ K. A. — J. Biol. Chem., 1964, 239, 3 336.

Articol intrat în redacție la 9.I.1989.

Indicele de clasificare : 547.962.9 : 615—012

SUMMARY

G. L. Radu, Alexandra Neagu, Maria Caloianu, Georgeta Călin — AN ANALYTIC STUDY OF COLLAGEN PREPARATIONS FOR PHARMACEUTICAL USE

The study has attempted to establish the physico-chemical parameters that could characterize specifically some of the various sorts of collagen used for the preparation of medicinal drugs. Besides the current determinations for nitrogen, heavy metals, fatty substances, ashes, etc. other physico-chemical properties have been investigated, such as : the rotation of polarized light, absorbance in the UV range, viscosity, etc. The methods used are rapid and precise and can be applied in laboratories for analytic control. The practical data of experimental data obtained consists in their correlation which allows to clarify some structural aspects which determine the properties of extracted collagen.

Cercetări farmacodinamice ale unor substanțe nou sintetizate din seria derivaților de acid fenoxiacetic (Nota II)

Lucia Murgu, D. Dobrescu, V. Stoicescu, C. Oniscu, Liana Marin

Laboratorul de Farmacodinamie și Disciplina de Matematică
Facultatea de Stomatologie și Farmacie, I.M.F. București

REZUMAT

Cercetarea experimentală a două substanțe nou sintetizate cu structuri chimice apropiate meclofenoxatului și pentru care s-a dovedit în studii anterioare acțiunea neurotonă, evidențiază o acțiune analgezică și anticonvulsivantă ca și capacitatea de a antagoniza efectul deprimatelor SNC sau de a potența pe cel al excitantelor SNC pentru meclosulfonat.

*Analgezice
Farmacodinamie*

Din cercetări anterioare (1) a două substanțe noi, cu structuri apropiate Meclofenoxatului (2), s-a evidențiat una din ele, numită convențional Meclosulfonat, atât în ceea ce privește acțiunea neurotonă, cât și toxicitatea acută. Avantajele ei ne-au făcut să optăm pentru introducerea în terapeutică, necesitând astfel realizarea unui dosar farmacologic complet. Studiile realizate și prezentate în această lucrare vizează alte eventuale acțiuni pe sistemul nervos central; acțiunea analgezică, anticonvulsivantă ca și comportamentul în asocierea cu deprimantele sau excitantele SNC.

1. *Testarea acțiunii analgezice* — s-a efectuat folosind stimulul chimic (ac. acetic 0,6%, 0,1 ml/10 g i.p.) la șoareci masculi (18—22 g) cărora li s-a administrat substanța de cercetat oral sau i.p. în volum de 0,2 ml/10 g cu 15 minute înainte de agentul iritant. Loturile au fost alcătuite din 10 animale și au fost comparate cu lotul martor cu ser fiziologic ca și cu loturile care au primit substanța etalon — noramino-fenazonă. Substanțele cercetate au fost meclofenoxatul (Mf) (utilizat ca neuroton în terapeutică), meclosulfonatul (Ms) și bufenoxatul (Bf) — cele două substanțe nou sintetizate.

Rezultatele sînt consemnate în tabelul I. Sînt prezentate, pentru comparare și DL-urile 50 în cele două căi de administrare. Se observă că la administrare orală pentru Mf acțiunea este nulă, pentru Ms ea este minoră (atît în doză mică, 50 mg/kilocorp cît și la doză mare, 150 mg/

kilocorp) în schimb este prezentă la Bf doză mare, 150 mg/kilocorp. În administrarea i.p. substanțele sînt situate în aceeași ordine, acțiunea crește de la $Mf < Ms < Bf$ dependent de doză și au la doze mari (150 mg/kilocorp) Ms și Bf potență analgezică egală cu noraminofenazona. Ținînd cont de DL-urile substanțelor, indicele terapeutic (IT) pentru acțiunea analgezică la acest test este :

Tabelul 1

Acțiunea analgezică *
(testul stimulului chimic ; %)

Substanța	DL50 mg/kilo- corp	Administrare orală doza mg/kilocorp		DL50 mg/kilo- corp	Administrarea i.p. doza mg/kilocorp	
		50	150		50	150
Noraminofenazonă	> 3 600	77,13	79,71	3 700	78,59	95,82
Meclofenoxat	> 3 600	2,69	0	742	42	52,9
Meclosulfonat	> 3 600	16,83	26,93	1 578	62,92	90
Bufenoxat	2 090	24,25	50,26	450	68	95

* Rezultatele sînt statistic semnificative la o probabilitate cuprinsă între 0,05 și 0,001.

NAF = 389, 4 mg/kilocorp

Mf = 2,94 mg/kilocorp

Ms = 57,17 mg/kilocorp

Bf = 13,55 mg/kilocorp

După valorile IT-urilor observăm că substanțele nu prezintă interes terapeutic ca analgezice, exceptînd Ms a cărui acțiune analgezică poate fi utilă în administrarea ca neuroton la convalescenți, bătrîni, în traumatisme cerebrale.

2. *Testarea acțiunii anticonvulsivante.* S-au folosit două tipuri de provocare a convulsiilor ; prin substanțe convulsivante — pentetrazol și stricină administrate s.c. în doze convulsivante (60 mg/kilocorp pentru pentetrazol și 1 mg/kilocorp pentru stricină) comparativ cu anticonvulsivante ca trimetadiona și fenobarbitalul și șocul psihomotor realizat la șoareci prin aplicarea periauricular a electrozilor (stimul rectangular de durată 1 msec ; frecvența 6/sec. ; amplitudinea 75 v) și notarea numărului de secunde după electroșoc în care șoarecele își reia locomoția și comportamentul normal. Rezultatele sînt date în tabelele II și III. Se observă că doar pentru Ms apare o acțiune anticonvulsivantă de 2,5 ori mai mică decît trimetadiona în convulsiile prin pentetrazol și de 1,4 ori mai mică față de fenobarbital și de 1,8 mai mică față de trimetadionă în șocul psihomotor la 3 ore.

3. *Testarea comportamentului substanțelor în asocierea cu unele deprimate ale sistemului nervos central.* S-au ales diazepamul (100 mg/kilocorp), haloperidolul (5 mg/kilocorp) și rezerpina (5—10 mg/kilocorp), iar substanțele s-au administrat în doze de 10 și 100 mg/kilocorp, deodată cu deprimantele SNC, la șoareci, în loturi de 10 animale. Testările s-au efectuat după 30 de minute utilizîndu-se teste ce vizau activitatea

motorie, agilitatea sau eventuala actiune catatonică (actograful, testul de evaziune, testul orientării în labirint, testul de redresare, testul axului în rotație).

Tabelul II

Acțiunea anticonvulsivantă*
(în testul față de convulsive prin pentetrazol și stricină ; %)

Substanța administrată	Pentetrazol		Stricină	
	mg/kilocorp	%	mg/kilocorp	%
Trimetadiona	368	100		
Fenobarbital			100	50
Meclofenoxat	50	20	100	0
Meclosulfonat	200	40	100	0
Bufenoxat	200	20	100	0

* Sînt reprezentate dozele la care rezultatele sînt semnificative statistic la $p < 0,05$ (Met. Wilcoxon)

Tabelul III

Acțiune anticonvulsivantă
(în testul șocului psihomotor ; %)

Substanța administrată	Doza mg/kilocorp	Timpul de aplicare a electrozilor după substanță (ore)	
		3	24
Fenobarbital	100	72,4	90,62
Trimetadionă	300	91,32	NS
Meclofenoxat	Rezultatele sînt NS la o gamă de doze 50–100 mg/kilocorp		
Meclosulfonat	200	48,97	NS
Bufenoxat	idem Meclofenoxat		

NS — rezultate neseemnificative statistic.

Din rezultatele consemnate în tabelul IV, se poate observa că față de diazepam și haloperidol, substanțele (atît dozele mici cît și cele mari) scad efectul deprimant dependent de doză, exceptînd Bf care la doze mici potențează efectul deprimant.

La asocierea cu rezerpina doze mici (5 mg/kilocorp) toate substanțele potențează efectul deprimant SNC (proporțional cu doza). Comportamentul față de doze mari de rezerpină este diferit pentru cele 3 substanțe. Ms antagonizează efectul deprimant atît dozele mici cît și cele mari, iar Bf, ca și Mf, doza mare potențează deprimarea prin rezerpină.

4. *Testarea comportamentului substanțelor în asocierea cu excitante ale sistemului nervos central.* S-a testat cu ajutorul actografului cu celulă fotoelectrică motilitatea normală și hipermotilitatea provocată prin amfetamină (4 mg/kilocorp i.p.) la 15 minute, după care s-au administrat substanțe la loturi de câte 10 șoareci în două doze de 10 și 100

Tabelul IV

Comportarea în asocierea cu unele deprimante SNC
(media a 6 teste privind acțiunea deprimantă SNC; diferența față de efectele deprimantelor SNC: %)

Substanța mg/kilocorp		Diazepam 100/mg kilocorp	Haloperidol 5 mg/kilocorp	Rezerpină	
				5 mg/kilocorp	10 mg/kilocorp
Meclofenoxat	10	— 5,34	16—	— 6,24	— 10
	100	— 15,16	— 40,20	+ 8,81	+ 20
Meclosulfonat	10	— 8,01	— 26,13	+ 4,37	— 3,3
	100	— 31,01	— 51,72	+ 26,90	— 16,6
Bufenoxat	10	+ 16	+ 10,38	+ 10,20	+ 6,6
	100	— 6,43	— 8,73	+ 22,43	+ 23,3

+ — creșterea efectului deprimant

— — scăderea efectului deprimant.

mg/kilocorp i.p. 0,2 ml/10 g șoarece și după 15 minute s-a efectuat din nou testarea (timp de 5 minute).

Rezultatele din tabelul V dovedesc că dozele mari de Mf și Ms sînt capabile să potențeze efectele stimulării motorii prin amfetamină, dozele mici și Bf antagonizează hipermotilitatea prin excitante SNC.

Tabelul V

Comportarea în asocierea cu excitante SNC
(diferențe față de hipermotilitatea amfetaminică: %)

Substanța mg/kilocorp		Activitatea motorie înregistrată la actograf
Meclofenoxat	10	— 6,97
	100	+ 2,81
Meclosulfonat	10	— 1,36
	100	+ 5,12
Bufenoxat	10	— 18,85
	100	— 18,98

— creșterea hipermotilității

— scăderea hipermotilității

CONCLUZII GENERALE

Cele două substanțe nou sintetizate — meclosulfonat și Bufenoxat au fost studiate comparativ cu Meclofenoxatul în ceea ce privește acțiunea analgezică, anticonvulsivantă și în comportamentul la asocierea cu deprimante sau excitante SNC. S-a evidențiat :

— acțiune analgezică doar pentru Ms de 6,8 ori mai slabă față de NAF în testul stimulului chimic ;

— acțiune anticonvulsivantă tot pentru Ms — de 2,5 ori mai mică decât a trimetadionei în convulsiile prin pentetrazol și de 1,4 ori, respectiv 1,8 ori față de fenobarbital și trimetadionă în șocul psihomotor ;

— capacitate de antagonizare a efectului deprimant al diazepamului și haloperidolului și a dozelor mari de rezerpină de către Ms ;

— Bf potențează efectele deprimantelor SNC (diazepam și haloperidol) la doză mică și rezerpina atît la doză mică cît și la doză mare ;

— comportamentul față de excitantele SNC al Mf, și Ms este asemănător dar de intensități diferite — de antagonizare la doză mică și de potențare la doză mare a hipermotilității. În schimb, Bf antagonizează efectul excitantelor SNC (atît la doză mică cît și la cea mare).

BIBLIOGRAFIE

1. DOBRESCU D., LUCIA MURGU., ȘT. CILIANU și colab. — Cercetări farmacodinamice ale unor substanțe noi sintetizate din seria derivaților de acid fenoxiacetic, Farmacia, 1986, 34, 65—72.
2. GRECU GH., CSIKY C. S. — Meclofenoxatul în tratamentul unor boli psihice, Edit. Medicală, București, 1978.

Articol intrat în redacție la 18.I.1989.

Indicele de clasificare : 615.783—033

SUMMARY

Lucia Murgu, D. Dobrescu, V. Stoicescu, C. Oniscu, Liana Marin — PHARMACODYNAMIC STUDIES OF NEWLY SYNTHESIZED SUBSTANCES FROM THE SERIES OF PHENOXYACETIC ACID. NOTE II

The experimental study of two newly synthesized substances with structures closely similar to that of meclophenoxate, and for which neurotonic effects have been demonstrated in previous studies, have evidenced analgesic and anticonvulsant effects, as well as a capacity to antagonize the effects of agents which induce depression of the Central Nervous System, or to potentiate the effects of agents inducing excitation of the CNS (meclosulphonate).

РЕЗЮМЕ

Лучия Миргу, Д. Добреску, В. Стойческу, К. Ониску, Лиана Марин — ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ НОВО СИНТЕТИЗИРОВАННЫХ ВЕЩЕСТВ СЕРИИ ДЕРИВАТОВ ФЕНОКСИАЦЕТНОЙ КИСЛОТЫ (2 ЗАМЕТКА)

Экспериментальное исследование двух новых синтезированных веществ близких химических структур меклофениксату и для которых определена в предыдущих изучениях неуротонное действие, выявляет анальгезичное и антиконвульсивное действие и способность antagonизировать эффект депримантов СНК или усилить возбуждающих СНК для меклосульфоната.

RECENZIE

TOXICOLOGIE ANALITICĂ

Marțian Cotrău, Maria Proca

Editura Medicală, București, 1988,
410 p., 48 lei, pergam.

Toxicologia, în special toxicologia umană, disciplină strict farmaceutică, a devenit și devine mereu mai necesară pe măsură ce se folosesc tot mai multe substanțe chimice în agricultură, industrie și paradoxal în industria alimentelor și a medicamentelor. Pe măsură ce se înmulțesc cunoștințele noastre despre substanțele toxice, în aceeași măsură se îmbogățește și metodică analitică de identificare și dozare. Datorită contaminării mediului înconjurător, toxicologia analitică este tot mai consultată din punct de vedere teoretic și practic. Problema este de actualitate, dar și de viitor. Iată dar, în puține cuvinte, de ce se simțea nevoia unei cărți de actualitate, concepută ca un instrument de lucru.

Toxicologia celor doi autori corespunde nevoilor de mai sus.

Partea I este intitulată „Metode generale de izolare a toxicilor” și se ocupă de izolarea toxicilor volatili, minerali și organici nevolatili. Are un număr redus de pagini.

Partea a II-a intitulată „Metode de determinare a toxicilor” ocupă 90% din manual și este subdivizată în opt capitole: determinarea unor nemetale și a compușilor lor, determinarea unor metale și a compușilor lor, determinarea unor acizi, baze și săruri, determinarea unor substanțe organice volatile, determinarea unor alcaloizi, a unor medicamente, a unor pesticide și altor substanțe. Lucrarea are trei anexe. Preocuparea principală a autorilor constă în determinarea toxicilor din atmosferă, din produsele biologice și din organe. Manualul este bogat în scheme, tabele, instalații și aparatură.

Stilul sobru, concis, fără cunoștințe de prisos aduce o distincție deosebită textului. Deși cartea este destinată prin excelență lucrului în laborator, se adresează tuturor specialiștilor din domeniul sanitar.

C. Iugulescu

REFERAT

SPĂLĂTURI CU ACID 5-AMINOSALICILIC: EFICACITATEA ÎN TRATAMENTUL RECTOCOLITELOR ULCEROHEMORAGICE DISTALE, R. S. Sutherland și colab. Gastroenterology, 1987, 92, 1894—1898

Eficacitatea corticoizilor și a sulfasalazinei în tratamentul rectocolitelor ulcerohemoragice (ECH) nu mai trebuie demonstrată. Principalul lor inconvenient depinde de posibilitatea apariției unor efecte secundare. Sulfasalazina poate antrena în special efecte dependente de doză (greturi, vărsături, cefalee, hemoliză sau nu (*rash*, agranulocitoză etc.). Aceste manifestări indezirabile sînt legate de fracțiunea sulfa-provenind din sulfasalazină. Utilizarea 5-aminosalicilatului ar fi la fel de eficace și mai puțin toxică decît sulfasalazina. Autorii l-au testat sub formă de spălături, în rectocolitele ulcerohemoragice distale.

Studiul cuprindea 153 de bolnavi purtători de colită cu predominanță stîngă (de la 5 la 50 cm de la marginea anală). Tratamentul lor anterior nu era modificat dacă era scris mai puțin de o lună. După tragerea la sorți, eficacitatea 5-amino-

salicilatului, în spălături, a fost comparată cu cea a unui placebo în timpul unei perioade de 6 săptămîni. Douăzeci de bolnavi sînt scoși din studiu, în special din cauza ineficienței tratamentului, 6 în grupul tratat, 14 în grupul placebo. La capătul studiului 48 de bolnavi din 76 (63%) erau considerați de către practician ca avînd starea ameliorată, în grupul tratat, față de numai 29% în grupul placebo. Utilizarea *Disease activity index* (DAI) care ținea seama de frecvența scaunelor, a rectoragiilor, a aspectului rectoidosigmoidoscopic precum și a stării generale, oferea concluzii analoge. În grupul tratat era mai coborît cu 55% față de 24% în grupul placebo. Efectele secundare, mai ales ale cefaleelor, au fost constatate la 7 bolnavi tratați și la 11 bolnavi care primesc un placebo.

În afară de cazurile de rectite izolate, analiza în subgrupe arăta un beneficiu mai mare la bolnavii la care rectocolita nu depășea ultimii 40 de centimetri. În sfîrșit, luarea concomitentă de sulfasalazină nu modifică aceste rezultate, dimpotrivă, beneficiul era mai mic la bolnavii corticodependenți.

Prelucrat de O.I.D.M.

Cercetarea experimentală a activității psihotrope a unei fracțiuni extractive obținute din *Hyperici herba*

Anișoara Hrișcu, Ursula Stănescu, A. Ionescu, Ecaterina Geczi-Malom

Institutul de Medicină și Farmacie Iași
Disciplina de Farmacodinamie

REZUMAT

Un extract metanolic obținut din *Hyperici herba* cu concentrația cunoscută în hipericină a fost testat prin mai multe modele, acceptate în general ca metode de screening în studii experimentale pe animale pentru evaluarea activității psihotrope și îndeosebi a activității antidepresive.

Extractul folosit a influențat favorabil hipotermia și ptoza indusă cu rezerpină, dependent de doză, asemănător cu imipramina luată ca substanță de referință. Nu a fost evidențiată o acțiune musculară relaxantă. Testele de incoordonare motorie au evidențiat un slab efect deprimant, asemănător cu cel al imipraminei la doze egale.

Potențarea mai slabă a somnului etanolic în comparație cu imipramina cât și stimularea comportamentului spontan la șoareci pledează pentru o acțiune antidepresivă de tip psihoenergizant a extractului metanolic din *Hyperici herba*.

Plante medicinale
Antidepresive

Deoarece depresia este considerată ca cel mai frecvent fenomen psihopatologic întâlnit în practica psihiatrică, cercetarea de noi substanțe cu potențial antidepresiv devine tot mai necesară. Sînt căutate noi tipuri de antidepresive cu efecte secundare mai reduse și cu valoare terapeutică mai înaltă (2).

Scopul lucrării noastre a fost studierea unui extract metanolic obținut din *Hyperici herba* cu concentrație cunoscută în hipericină, prin mai multe metode standard în vederea evaluării unei activități psihotrope, pe animale de laborator.

Cel mai important principiu activ din sunătoare este hipericina a cărei structură chimică prezintă asemănare cu antidepresivele tricyclice, motiv pentru care am luat în studiu ca substanță de referință imipramina (6). În general, este greu de evaluat efectul antidepresiv al unei substanțe pe baza unor experimente făcute pe animale de laborator.

tor, dar unele modele experimentale s-au dovedit eficiente în recunoașterea substanțelor cu efect psihotrop și îndeosebi antidepresiv, fiind acceptate ca metode de *screening*, cum ar fi de exemplu, testarea antagonismului față de rezerpină.

MATERIAL ȘI METODĂ

1. Activitatea antirezerpinică

1.1. Efectul asupra hipotermiei indusă cu rezerpină

Extractul metanolic din *Hypericum perforatum* s-a administrat p.o. la șoareci, la un interval de 18 ore după injectarea i.p. de rezerpină în doză de 2,5 mg/kilocorp.

Temperatura rectală s-a măsurat cu ajutorul unui termometru cu termistor, înainte de începerea tratamentului fiind considerată temperatura normală. Temperatura inițială (t^0) s-a măsurat imediat înaintea administrării substanțelor de administrat și apoi s-a controlat la fiecare 60 de minute pînă la 300 minute după administrarea substanțelor și repetată la 24 ore în scopul evaluării duratei de acțiune, fiind calculate diferențele față de t^0 ($t - t^0$) (1, 4).

S-a putut pune în evidență o eventuală creștere sau scădere a temperaturii după administrarea substanțelor luate în lucru. Pentru experiment s-au folosit numai acele animale a căror temperatură a scăzut net sub temperatura normală după administrarea rezerpinei ceea ce explică numărul diferit de animale pe fiecare lot. Avînd în vedere faptul că extractul metanolic de *Hypericum* conține o concentrație cunoscută de hipericină, prin dozări prealabile, cantitatea luată în lucru a fost cea corespunzătoare la 2 mg/kilocorp și respectiv 10 mg/kilocorp hipericină (3). Substanța de referință imipramina a fost testată la doza de 10 mg/kilocorp.

1.2. Efectul asupra ptozei indusă cu rezerpină

Ptoza a fost indusă cu rezerpină în doză de 2,5 mg/kilocorp i.p. la șoareci. După 18 ore de la administrarea rezerpinei, șoarecii au fost tratați cu substanțele de cercetat în dozele indicate în protocolul anterior. Lotul major a primit un volum corespunzător de vehicul. Observarea deschiderii palpebrale s-a făcut din oră în oră după administrarea substanțelor, timp de 5 ore, evaluînd durata de acțiune pînă la 24 ore după scorul stabilit de Gensen și colab. (4 = închiderea completă a ochiului; 3 = 3/4; 2 = 1/2; 1 = 1/4 din închiderea ochiului; 0 = normal) (7).

2. Cercetarea acțiunii relaxante musculare s-a evaluat prin testul tracțiunii și testul Elury-Frommel (6, 7).

2.1. Testul tracțiunii s-a executat pe loturi a cîte opt șoareci. Aceștia s-au plasat cu etichete anterioare pe o bară orizontală de sîrmă la înălțimea de 30 cm. Neagătarea animalului și cu etichete posterioare în decurs de 5 secunde era considerată acțiune relaxantă musculară. Substanțele de cercetat au fost administrate cu o oră înaintea testării (6).

Tabelul I

Influența hipericinei și imipraminei asupra hipotermiei rezepinice, la șoareci

Lotul	Doza mg/kg p.o.	Media tempera- turii inițiale (t°)	Media temperaturii rectale după tratament la (t)					
			1 oră	2 ore	3 ore	4 ore	5 ore	24 ore
Martori	—	29,9±1,47	30,3±1,04	30,4±1,05	30,2±1,09	30,6±0,4	30,4±1,46	31,7±0,53
		t — t°	+0,46	+0,58	+0,38	+0,72	+0,5	+1,84
Extract <i>Hypericum perforatum</i> exprimat în hipericină	2	31,0±1,64	30,2±1,19	30,1±1	30,2±1,01	29,9±0,87	30,4±1,55	31,7±0,82
		t — t°	-0,79	-0,87	-0,8	-1,07	-0,64	+0,74
	10	29,9±1,68	30,2±1,22	30,1±1,65	30,6±1,20	29,2±1,34	30,2±1,89	31,3±2
		t — t°	+0,34	+0,21	+0,74	-0,27	+0,34	+0,41
Imipramina	10	30,1±2,57	30,2±2,25	30,2±1,74	29,7±1,95	29,4±1,55	31,3±1,71	32,2±1,57
		t — t°	+0,005	+0,12	-0,44	-0,71	+1,15	+2,12

Tabelul 11

Influența hipericinei și imipraminei asupra ptozei induse cu rezerpină

Lotul	Doza mg/kg p.c.	**** Ptoză după					
		1 oră	2 ore	3 ore	4 ore	5 ore	24 ore
		***cp %	cp %	cp %	cp %	cp %	cp %
Martor	—	4±0 —	4±0 —	4±0 —	3,2±1,3 —	2,6±1,51 —	0,6±1,36 —
Etract	2	4±0	1,28±1,2 *68 %	1,41±1,21 *71,5 %	1,71±1,25 *46,6 %	2 ±1,63 NS 23,1 %	0,57±1,5 NS 5 %
<i>Hypericum perforatum</i> exprimat în hipericină	10	2,85±1,95 **28,8 %	1,42±1,6 *64,5 %	1,28±1,2 *68 %	1,28±2,4 **60 %	1,28±1,24 NS 50,8 %	0,57±1,5 NS 5 %
Imipramina	10	1,14±0,94 *71,5 %	1 ±1,52 *75 %	0,58±1,4 *78,7 %	0,71±1,49 **77,82 %	0,71±1,4 NS 72,7 %	0,57±1,5 NS 5 %

* = p < 0,001; **p < 0,01

*** = coeficient de protecție față de ptoza rezerpinică

**** = media scorului

NS = nesemnificativ

2.2. *Testul Fleury-Frommel* pune în evidență acțiunea hipotonizantă asupra musculaturii striate, folosind un dispozitiv simplu format dintr-o placă metalică cu ochiuri fine prinse într-un cadru metalic pătrat cu latura de 5 cm. De unul din colțuri este fixată o cutiuță din material plastic în care se pun greutatea în momentul când șoarecele se agață de ochiurile plasei de sirmă și se notează greutatea maximă menținută de animal (6).

Tabelul III

Influența hipericinei și imipraminei asupra musculaturii striate, la șoareci

Lotul	D o z a mg/kg p.o.	Testul tracțiunii	Testul Fleury-Frommel
		Numărul răspunsurilor pozitive	m (g)
		Numărul animalelor testate	
Martor	—	0/8	35,87 g
Extract	2	0/8	45,62 g
<i>Hypericum perforatum</i> exprimat în hipericină	10	0/8	37,5 g
Imipramina	10	0/8	46,37 g

2.3. Cercetarea efectului de incoordonare motorie

2.3.1. S-a evaluat prin testul „rota-rod” și testul „șemineului” (7).

Substanța de cercetat a fost administrată oral cu o oră înaintea experimentării (6).

Tabelul IV

Influența hipericinei și imipraminei asupra testelor de incoordonare motorie

Lotul	D o z a mg/kg p.o.	Testul „șemineului”		Testul „rota rod”	
		Nr. răspun- suri pozitive	Inhibiția %	Nr. răspun- suri pozitive	Inhibiția %
		nr. animale testate		nr. animale testate	
Martor	—	0/8	—	0/8	—
Extract	—	6/8	75	0/8	0
<i>Hypericum perforatum</i> exprimat în hipericină	10	6/8	75	1/8	12,5
Imipramina	10	3/8	37,5	1/8	12,5

2.4. Potențarea somnului etanolic

Animalele de experiență (șoareci cu greutate între 20—30 g) au primit extractul de *Hypericum* în dozele de 2 respectiv 10 mg/kilocorp hipericină și o oră mai târziu 5 g/kilocorp etanol i.p. sub formă de solu-

ție 20% (volum/volum). S-a determinat somnul la loturile tratate cu substanțele de cercetat în comparație cu lotul martor (5).

2.5. Efectul asupra comportamentului spontan la șoareci

Pentru acest experiment s-a folosit un vas prevăzut cu mai multe orificii, despărțiți în două părți printr-o linie albă, în interior fiind plasat un cub. Comportamentul spontan s-a observat individual timp de 3 minute la 1 oră, 2 ore și respectiv 3 ore de la administrarea produselor folosind pentru evaluarea motilității și curiozității următorul scor (8) :

1. Trecerea liniilor marcate în interiorul vasului (1 punct) ;
2. Privirea prin orificii sau la un anumit obiect (1 punct) ;
3. Ridicarea spontană cu sau fără sprijin de peretele vasului în care s-au plasat (1 punct).

Tabelul V

Influența hipericinei asupra somnului etanolic

Lotul	D o z a mg/kg p.o.	Durata somnului etanolic (minute)	Potențare %
		media $\pm$ D.S	
Martor	—	78,14 $\pm$ 29,88	—
Extract <i>Hypericum perforatum</i> exprimat în hipericină	2	112 $\pm$ 45,98	43,3
	10	121 $\pm$ 50,72	54,85
Imipramina	10	131 $\pm$ 23,43	67,64

Tabelul VI

Influența hipericinei asupra comportamentului spontan la șoareci

Lotul	D o z a ng/kg p.o.	Scorul activității psihomotorii, $\pm$ D.S.		
		1 oră	2 ore	3 ore
Martor	—	24,24 $\pm$ 18,83	27 $\pm$ 15,8	16,25 $\pm$ 9,14
Extract <i>Hypericum perforatum</i> exprimat în hipericină	2	41,25 $\pm$ 13,44	30,5 $\pm$ 6,75	28,5 $\pm$ 14,85
	10	36,75 $\pm$ 12,71	43,25 $\pm$ 7,58	22,25 $\pm$ 12,03
Imipramina	10	30,25 $\pm$ 6,1	17,5 $\pm$ 9,8	21,5 $\pm$ 8,95

REZULTATE

Rezultatele privind hipotermia indusă cu rezerpină redată în tabelul I evidențiază o creștere a temperaturii corpului scăzută prin rezerpină la doza de 10 mg/kilocorp, chiar de la prima oră de la tratare, fiind în acest sens mai activă decât imipramina la doze egale. Nu s-a obținut o influență asupra hipotermiei indusă cu rezerpină la doza de 2 mg/kilocorp. Această creștere a hipotermiei rezerpinice se menține 5 ore și s-a

evidențiat prin diferența dintre temperaturile obținute la fiecare oră și hipotermia înregistrată după rezerpină înaintea administrării substanțelor de cercetat. În cadrul acestui experiment, hipericina a ieșit cel puțin de două ori mai activă decât imipramina.

Antagonismul hipericinei față de ptoza rezerpinică s-a evidențiat chiar și la doza de 2 mg/kilocorp, după prima oră de tratament, devenind maximă la 5 ore, cu revenire lentă la normal la 24 ore. S-a obținut o antagonizare a ptozei rezerpinice proporțională cu doza. Prin acest test imipramina s-a dovedit mai activă la doză egală, decât hipericina, deși datele din literatură semnalează o ineficiență a imipraminei și hipericinei asupra catalepsiei și ptozei rezerpinice când s-au aplicat în doză de 10 mg/kilocorp (5).

Calculind procentajul de antagonizare a ptozei rezerpinice am putut să stabilim orientativ și doza eficace 50 (DE50) care este de 3,5 mg/kilocorp hipericină, la 4 ore după tratament. Aceasta se încadrează în gama de doze demonstrate experimental a fi eficient și în datele din literatură, care arată că dozele mai mari de 10—12 mg/kilocorp sînt inactice pe testele de hipotermie și ptoză rezerpinică (5).

Rezultatele privind antagonizarea ptozei rezerpinice au ieșit semnificative din punct de vedere statistic.

Antagonismul diferitelor efecte ale rezerpinei este caracteristic majorității medicamentelor antidepresive existente în terapeutică la ora actuală. Acest model predictiv de evaluare a unui eventual potențial antidepresiv are la bază faptul că antagonismul rezerpinic rezultă dintr-o stimulare a mecanismelor noradrenergice de origine centrală (hipotermia și ptoza rezerpinică). Faptul că hipericina din extractul studiat combate hipotermia și ptoza rezerpinice la șoareci fiind uneori mai potentă decât imipramina ne sugerează un mecanism de acțiune asemănător cu aceasta (1).

Rezultatele incluse în tabelul III privind influența hipericinei și imipraminei asupra capacității de relaxare a musculaturii striate nu evidențiază o modificare a acesteia atît prin testul tracțiunii cît și prin testul Fleury-Frommel.

Avînd în vedere efectele secundare majore ale antidepresivelor și anume acțiunea anticolinergică și sedativă, deprimantă asupra sistemului nervos central considerăm ca un avantaj lipsa acțiunii relaxante musculare în acest experiment, ținînd seama că substanța poate fi folosită ca antidepresiv nu numai în psihiatrie dar și în medicina internă.

Testele de incoordonare motorie pun în evidență un efect slab de deprimare a performanțelor motorii care este asemănător cu cel al imipraminei la doze egale.

Deoarece este cunoscut faptul că prin antidepresive se accentuează efectul alcoolului, atît după antidepresive cu efect sedativ cît și după cele prevalent energizante am cercetat influența extractului metanolic asupra somnului etanolic.

Datele din tabelul V evidențiază la lotul martor o durată a somnului provocată de etanol favorabilă, care nu durează mult și care este avantajoasă din punct de vedere experimental pentru evidențierea unei eventuale potențări a acțiunii deprimante a etanolului. Pretratarea animalelor de experiență cu extractul metanolic în doză de 2, respectiv 10 mg/kilocorp determină o prelungire nesemnificativă statistic a somnului etanolic, dependent de doză. Potențarea somnului etanolic prin

hipericină este mai mică decât prelungirea dată de imipramină la aceeași doză de 10 mg/kilocorp.

Faptul că hipericina a dovedit în general, la dozele cercetate un efect slab de tip deprimant, ne-a sugerat că trebuie urmărită o eventuală influență energizantă, care ar fi utilă în depresiile nevrotice, endogene în care subiectul presimte o anestezie afectivă, cu pierderea interesului pentru lucru și oameni.

Extractul metanolic din *Hyperici herba* a evidențiat o stimulare a comportamentului spontan în comparație cu imipramina, când la 2 ore de la administrare, la doza de 2 mg/kilocorp scorul activității psihomotorii este 30,5, pe când la doza de 10 mg/kilocorp este 43,25. După imipramină s-a obținut o valoare mai mică a scorului, comparativ cu mar-torii, ceea ce confirmă că este un medicament antidepresiv de tip sedativ.

Deoarece datele experimentale obținute de noi cât și datele din literatură dovedesc că extractul metanolic de *Hypericum perforatum* se comportă asemănător atât cantitativ cât și calitativ cu imipramina, ne sugerează că și mecanismul de acțiune ar putea fi asemănător. Ipoteza foarte răspândită privind formarea depresiilor endogene susține că în depresie există un deficit cerebral de catecolamine (noradrenalină, dopamină, serotonină), pe când în manii ar fi tocmai invers și anume o creștere a acestor substanțe. Putem presupune că hipericina acționează ca antidepresiv printr-o creștere a catecolaminelor cerebrale, date demonstrate de altfel în experiențe clinice pe bolnavi (9).

Pentru a evita apariția unor fenomene nedorite, deoarece este cunoscut faptul că hipericina, acest colorant roșu din *Hyperici herba*, în doze mari este toxică subliniem necesitatea obținerii unui extract standardizat cu o concentrație cunoscută în hipericină.

Am intenționat să evaluăm această acțiune antidepresivă și la preparate farmaceutice sub formă de infuzie și soluție extractivă uleioasă din *Hyperici herba*, dar cantitatea dozată de hipericină fiind prea mică necesită administrarea unor volume nepermis de mari de vehicul, ceea ce a făcut imposibilă experimentarea pe animale de laborator.

CONCLUZII

Evaluarea acțiunii antidepresive a unui extract metanolic obținut din *Hyperici herba*, cu concentrație cunoscută în hipericină s-a făcut prin mai multe modele experimentale, acceptate în general ca metode de screening pentru testarea acestui efect.

Extractul metanolic a influențat favorabil hipotermia și ptoza indusă cu rezerpină, asemănător cu imipramina luată ca substanță de referință. Stimularea comportamentului spontan, referindu-ne la motilitate și curiozitate pledează pentru proprietatea de a acționa ca un antidepresiv de tip psihoenergizant, timeretic.

Având în vedere că cercetările farmacodinamice efectuate pe animale de laborator confirmă o valoare terapeutică psihotropă, antidepresivă reală a extractului metanolic din *Hyperici herba* propunem obținerea unui preparat cu un conținut standardizat de hipericină, care să fie supus unor studii clinice controlate și apoi introdus în terapie, putând înlocui importul unor astfel de produse.

BIBLIOGRAFIE

1. DEPIN J. C., BETBETER-MATIBET A., BONHOMME Y. și colab. — *Arzneim. Forsch., Drug res.*, 1985, 35, 2, 11, 1 655.
2. GORGOS C. — *Vademecum în psihiatrie*, Edit Medicală, București, 1965.
3. KOWALEWSCHI Z., KARTUS TYCUANSCHI — *Herba Polonica*, 1981, 27, 4, 259—301.
4. MAJ J., MICHALUK J., ROWLAW A. și colab. — *Arzneim. Forsch., Drug res.*, 1986, 36, 2, 8, 1 198.
5. OKPANYI S. N., WEISCHER M. L. — *Arzneim. Forsch., Drug res.*, 1987, 37, 1, 1—88, 1, 10.
6. PAVELESCU M., HRIȘCU ANIȘOARA — *Lucrări practice de farmacodinamie*, Litografia I.M.F. Iași, 1983.
7. TOBE A., YOSHIDA Y., IKOMA H. și colab. — *Arzneim. Forsch., Drug res.*, 1981, 31, 2, 8, 1 278.
8. WORMS P., KAN J. P., PERIS, WERMUTH C. G. și colab. — *J. Pharmacol.* (Paris), 1986, 2, 126—138.
9. MÜLDNER A., ZÖLLER M. — *Arzneim. Forsch., Drug res.*, 1984, 34, 2, 8, 918.

Articol intrat în redacție la 14.XII.1988.

Indicele de clasificare : 615.779.42 : 615.782

SUMMARY

Anișoara Hrișcu, Ursula Stănescu, A. Ionescu, Ecaterina Geczi-Malom — AN EXPERIMENTAL STUDY OF THE PSYCHOTROPE ACTIVITY OF AN EXTRACTIVE FRACTION FROM HYPERICI HERBA

A methanolic extract obtained from *Hyperici herba*, with a known concentration of hypericine was tested with several models generally accepted for screening in experimental studies on animals aimed at evaluating psychotrope activities, and especially the anti-depression effects. The extract employed had a positive influence on hypothermia and ptosis induced by reserpine, depending on the dose, in a similar way with that of imipramine used as reference substance. No relaxing effects were noted on muscles. Tests for motor non-coordination showed a slight depressing effects, similar to that of imipramine at equal doses. The less powerful effect of potentiating the ethanol-induced sleep as compared to imipramine, as well as the stimulation of spontaneous behaviour in mice suggest an anti-depression effect of the psychoenergizing type of the methanolic extract of *Hyperici herba*.

РЕЗЮМЕ

Анишоара Хришку, Урсула Стănescу, А. Ионеску, Екатерина Гечи-Малом — ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТИВНОЙ ФРАКЦИИ ПОЛУЧЕННОЙ ОТ ХИПЕРИЧИ ХЕРБА

Метанольный экстракт полученный от *Хиперичи херба* известной концентрации хиперичина испытан на нескольких моделях, общепринятые как способы *скрининга* в экспериментальных извучений на животных для оценки психотропной деятельности и особенно антидепрессивной деятельности.

Применяемый экстракт положительно влиял на гипотермию и птазу, введенную резерпином, зависимо от дозы, похожи на имипрамин как справочное вещество. Не выявляется действие релаксации мускул. Тесты моторной инкоординации выявили депрессивный эффект, подобный имипрамину одинаковых доз.

Слабое потенцирование этанольного сна сравнительно имипрамину как и стимулирование спонтанного поведения мышь выступает за антидепрессивное действие типа психоэнергизирующего метанольного экстракта *Хиперичи херба*.

REFERAT

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII
ARE O SFERĂ LARGĂ, Prax.-Kur.,
1988, 5, 3, 20

Cu privire la tratamentul hipertensiunii este unanim acceptat punctul de vedere conform căruia acesta trebuie efectuat după o schemă etapizată, adică să se înceapă cu o monoterapie și, în funcție de nevoi, să se adauge o substanță cu alte puncte de atac, respectiv să se treacă la substanțe cu acțiune mai puternică. Dacă trebuie să se recurgă ca medicament de primă elecție la un antagonist al calciului, la un beta-blocant sau la un diuretic, aceasta se va stabili în funcție de constelația individuală.

Chiar și o hipertensiune ușoară trebuie tratată înțelegându-se — după consensul general prin — hipertensiune ușoară o presiune arterială diastolică persistentă de peste 90 mmHg și o presiune arterială sistolică de 160 mmHg sau peste. În S.U.A., unde acest principiu este de mult aplicat, mortalitatea cardiovasculară a scăzut net în ultimii 15 ani. Această scădere trebuie în primul rând pusă pe seama creșterii posibilităților medicamentoase și a unei mai bune precizări a patogeniei. Diferitele substanțe pot fi astfel instituite în mod dirijat.

Deși 90—95% din cazurile de hipertensiune se încadrează în așa-numita hipertensiune esențială a cărei etiologie este încă neelucidată, între timp s-a recunoscut rolul important al factorilor din mediul înconjurător. Printre aceștia se situează în primul rând consumul de sare. Aproximativ 60% din bolnavii hipertensivi reacționează la un aport excesiv de sare cu o creștere în continuare a tensiunii arteriale. În această privință un anumit rol joacă nu numai ionul de sodiu ci și ionul de clor, deoarece unii bolnavi hipertensivi sensibili la sare nu reacționează la sarea sodică fără clor printr-o creștere a tensiunii arteriale.

Cind capacitatea de excreție a rinichilor este redusă, clorura de sodiu duce la o creștere secundară a factorilor natriuretici circulanți. Dintre aceștia, așa-numitul factor natriuretic asemănător digitalei inhibă ATP-aza sodică-potasică, ceea ce atrage după sine mobilizarea calciului intracelular și hiperreacția celulelor musculaturii vasculare netede.

La hipertensivii sensibili la sare, acumularea de calciu poate avea un

anumit rol și un defect de membrană. Acesta provoacă acumularea de calciu în celulele musculaturii vasculare. Ca urmare, răspunsul acestora la vasoconstrictoare este intensificat. Acest mecanism explică cel puțin în parte eficiența blocanților calciului în hipertensiune.

Înainte de instituirea unui tratament medicamentos, ar trebui să se încerce ca, pe lângă consumul de sare, să se influențeze și alți factori de risc, cum sint fumatul, hipercolesterolemia și excesul ponderal. Hipertensiunea esențială este, fără îndoială, o boală eterogenă. În prezența unei hipertensiuni arteriale, pericolul unei leziuni cardiovasculare poate varia de 20 de ori în funcție de factorii de risc asociați.

Dacă hipertensiunea nu este tratată, este de așteptat ca durata de viață să se scurteze cu 10—20 de ani din cauza leziunilor organice rezultante. Dacă bolnavul nu ține seama de sfatul medicului, de a urma un regim alimentar hipoclorurat și de a efectua cu regularitate o activitate fizică, precum și de a evita situațiile de stres, sau dacă, în ciuda respectării acestui sfat, nu se obțin rezultate, trebuie să se recurgă la medicamente.

Metoda conform schemei de tratament etapizat, a fost între timp în mare măsură acceptată. Ca atare se începe cu o monoterapie, și anume cu un beta-blocant sau diuretic sau antagonist al calciului în doză mică. Dacă acesta nu este suficient se vor asocia două dintre aceste substanțe, și anume un saluretic cu un beta-blocant sau un beta-blocant cu un inhibitor al calciului.

Dacă tensiunea arterială poate fi stăpinită în acest mod, se suprimă cu titlu de încercare medicamentul care a fost primul utilizat. Dacă însă nu este cazul, se va mări doza uneia din cele două substanțe și dacă nici prin aceasta tensiunea nu poate fi controlată, va trebui să se examineze dacă bolnavul a respectat tratamentul și să se cerceteze cauzele secundare ale hipertensiunii.

Dacă nu se rezolvă nimic în acest fel, se adaugă un inhibitor al enzimelor de conversiune (ACE) și se încearcă să se suprimă mai întâi beta-blocantul și apoi diureticul sau antagonistul calciului. Dacă nici acest procedeu nu dă rezultate, se vor folosi blocanți selec-

(continuare la pag. 176)

Formularea unor comprimate de mestecat cu acid acetilsalicilic și acid ascorbic

I. Ban, S. E. Leucuța, C. Polinicencu

Facultatea de Farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

S-au efectuat cercetări de formulare a unor comprimate de mestecat cu acid acetilsalicilic și acid ascorbic. Obiectivele principale au urmărit compresibilitatea, compatibilitatea, stabilitatea, proprietățile organoleptice și biofarmaceutice. Rezistența mecanică este asigurată de utilizarea unor excipienți diluanți ca zaharoza sau manitolul. Elaborarea unui test de masticare in vivo a permis evaluarea ușurinei de sfărâmare a comprimatelor, dependent de formulare. Gradul de dispersie al particulelor care rezultă prin masticare prezintă importanță pentru cedarea substanțelor medicamentoase încorporate, fiind proporțională cu mărimea acestuia. Stabilitatea chimică este dependentă de factori ca temperatura și umiditatea, fiind îmbunătățită în prezența acidului citric utilizat ca aditiv în comprimate. Asigurarea unui gust plăcut și aromat, condiție esențială a acestui tip de comprimate, poate fi dată de excipienți diluanți utilizați, a ciclamatului de sodiu și a citralului. Microcapsularea particulelor de acid acetilsalicilic, deși utilizează o tehnologie mai elaborată, conferă avantaje în privința mascării gustului, a creșterii stabilității și a toleranței locale a preparatului. Cercetările experimentale au permis formularea unor comprimate de mestecat corespunzătoare calitativ, cu o tehnologie economică.

Acidum acetylsalicylicum

Acidum ascorbicum

Tablete

Comprimatele de mestecat reprezintă o formulare particulară care prezintă avantaje în privința administrării la o anumită categorie de bolnavi cum sînt copiii sau persoanele care nu pot înghiți comprimate întregi. În țara noastră nu există astfel de medicamente condiționate industrial (13, 14). În literatură se găsesc date referitoare la influența variabilelor de formulare asupra calității lor. Unele din cerințele speciale de calitate ale comprimatelor de mestecat se referă la ușurința de masticare, asigurarea gustului plăcut, stabilitatea fizico-chimică, bio-disponibilitatea etc. (2, 4, 5, 7, 9).

În această lucrare s-au efectuat cercetări de preformulare privitoare la alegerea excipienților diluanți și aromatizați, în scopul asigu-

rării caracteristicilor fizice ale comprimatelor, a ușurinței de mestecare, a realizării unui grad de dispersie a particulelor avantajos unei cedări complete și rapide a substanțelor medicamentoase, precum și a realizării gustului plăcut al comprimatelor. S-a cercetat, de asemenea, influența formulării asupra stabilității substanțelor medicamentoase și asupra unor proprietăți biofarmaceutice ale comprimatelor realizate experimental.

MATERIAL ȘI METODĂ

Substanțele medicamentoase și excipienții. Acidul acetilsalicilic, acidul ascorbic, zaharoza, amidonul, manitolul, lactoza, talcul, acidul stearic, acidul citric au fost pulberi de calitate farmaceutică (13). Polivinilpirolidona a avut greutatea moleculară de 30 000 (Serva). Ciclamatul de sodiu a fost corespunzător Normei de calitate a producătorului (Sintofarm București). Citralul, esența de zmeură, esența de portocale, au fost procurate din sectorul alimentar (Plafar Orăștie și Cooperativa Chimica București).

Prepararea comprimatelor. S-au preparat mai multe variante experimentale conținând acid acetilsalicilic 500 mg și acid ascorbic 100 mg. Substanțele medicamentoase și ciclamatul de sodiu 10 mg s-au amestecat cu excipientul diluant (lactoză, zaharoză, manitol sau amidon) 300 mg. S-a adăugat apoi excipientul liant, polivinilpirolidona 10 mg și excipientul lubrifiant, acidul stearic 10 mg dizolvați în 0,1 ml alcool etilic. Masa obținută s-a granulat prin sita III (13). Granulatul s-a uscat la 40°C, s-a omogenizat prin sita IV (13), s-a amestecat cu talcul 10 mg și cu aromatizantul. Comprimatele s-au făcut la o mașină de comprimat cu excentric folosind matriță și ponsoane cu diametrul de 12 mm. S-au obținut comprimate de formă cilindrică în greutate de 1 g.

Determinarea rezistenței mecanice a comprimatelor s-a făcut cu ajutorul unui dispozitiv Erweka.

Determinarea ușurinței de masticatie a comprimatelor. S-a mestecat un număr de 5 comprimate timp de un minut, aplicând un număr de 30 de mișcări masticatorii, fără a se înghiți. Particulele care au rezultat s-au evacuat deasupra unui set de site cu mărimea ochiurilor cunoscută, așezate în ordinea descrescătoare a mărimii lor. După uscare la etuvă la 40—50°C și separare, s-a determinat greutatea particulelor pe fiecare sită și s-a exprimat procentual față de greutatea totală a comprimatelor luate în lucru. Determinările cu diferite variante de comprimate s-au făcut de același subiect.

Determinarea vitezei de dizolvare in vitro a acidului acetilsalicilic din granule de diferite mărimi. S-au preparat granule din acid acetilsalicilic și excipienții utilizați la obținerea comprimatelor, folosind site cu mărimea ochiurilor de 0,3 ; 0,5 ; 1 ; 1,5 ; 2,5 mm. O cantitate de granule exact cântărită s-a dispersat pe suprafața mediului de dizolvare, într-un dispozitiv ERWEKA ZT-2. Mediul de dizolvare a fost apă distilată încălzită la 37°C. S-au prelevat probe în timp, care s-au filtrat. Conținutul în acid acetilsalicilic s-a determinat spectrofotometric în U.V. la 276 nm la un aparat VSU-2P Karl Zeiss. Jena.

Controlul organoleptic al gustului. Evaluarea puterii corectoare a excipienților utilizați (ciclamat de sodiu + citral, ciclamat de sodiu + esență de zmeură, ciclamat de sodiu + esență de portocale) s-a efec-

tuat prin metoda Wright (10, 11). Pentru degustări, s-a constituit un juriu din 10 persoane și s-a utilizat următoarea tehnică (8, 12): se clătește gura cu 5 ml apă; se sfărâmă între dinți un comprimat de mestecat menținându-se în gură 60 secunde; se aruncă resturile comprimatului; se clătește din nou gura cu 5 ml apă. Punctajul acordat de corectori a fost următorul: 1 punct: puțin plăcut; 2 puncte: acceptabil; 3 puncte: plăcut; 4 puncte: foarte plăcut. S-au stabilit valori medii pentru determinările făcute. Testarea s-a efectuat de același juriu pentru toate formulările cercetate, în zile diferite.

Determinarea conținutului de acid acetilsalicilic în comprimate. O cantitate de pulbere de comprimate corespunzătoare la 0,5000 g acid acetilsalicilic și 0,1000 g acid ascorbic se dizolvă în 15–20 ml cloroform prin agitare câteva minute și se filtrează soluția într-un flacon Erlenmeyer prin hîrtie de filtru cantitativă. Se evaporă extractul cloroformic pe baia de apă, reziduul se dizolvă în 50–70 ml alcool neutralizat la fenolftaleină, se răcește la 8–10°C și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1N pînă la colorație slab roz. 1 ml NaOH 0,1N corespunde la 0,01802 g acid acetilsalicilic.

Determinarea conținutului în acid ascorbic în comprimate. Rezi-duul de pe filtru obținut după agitarea pulberii comprimatului cu cloroform, obținut la determinarea cantitativă a acidului acetilsalicilic în comprimate, se dizolvă prin spălare de cinci ori cîte 20 ml apă și se aduce, prin perforarea filtrului, într-un flacon de titrare de 250 ml. Se agită cu 1 ml acid clorhidric 10% 2 ml amidon (reactiv) și se titrează cu iodat de potasiu 0,1 N pînă la colorație albastră. 1 ml iodat de potasiu 0,1 N corespunde la 0,008806 g acid ascorbic.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Un obiectiv important al formulării comprimatelor pentru mestecat îl constituie ușurința mestecării lor, calitate care trebuie îmbinată însă cu o rezistență mecanică satisfăcătoare. În figura 1 sînt redate valorile rezistenței mecanice a comprimatelor experimentale în funcție de excipientul diluant folosit. Se constată că rezistența mecanică este influențată de natura diluantului și descrește în ordinea: lactoză, zaharoză, manitol și amidon. În figura 2 sînt redate rezultatele referitoare la ușurința de mestecare a comprimatelor în funcție de natura excipienților diluanți. Se constată că fragmentarea prin masticăție a comprimatelor se face cel mai ușor în cazul comprimatelor în care diluantul a fost amidonul, iar cel mai greu în cazul utilizării lactozei. Manitolul și zaharoza dau valori intermediare. Deși testul utilizat prezintă unele neajunsuri, cum ar fi posibilitatea înghițirii unor particule sau dizolvarea altora, el oferă totuși unele indicații referitoare la ușurința procesului de masticăție a comprimatelor. Mărimea granulelor care rezultă și care vor fi înghițite influențează dizolvarea substanțelor medicamentoase încorporate. Acest aspect s-a urmărit prin determinarea vitezei de dizolvare *in vitro* a acidului acetilsalicilic din granule cu diferite grade de dispersie cunoscute (fig. 3). Se constată o creștere a vitezei de dizolvare *in vitro* a acidului acetilsalicilic odată cu creșterea gradului de dispersie a particulelor. Este de presupus că *in vivo* absorbția substanței medicamentoase să fie de asemenea influențată în același sens.

Studiul stabilității acidului acetilsalicilic și a acidului ascorbic din variante de comprimate formulate în absența sau prezența unui agent

stabilizant, acidul citric 50 mg pentru un comprimat, a fost efectuat la temperatura de 60°C și la umiditate relativă de 60% (fig 4). În comprimatele obișnuite, degradarea substanțelor medicamentoase depășește

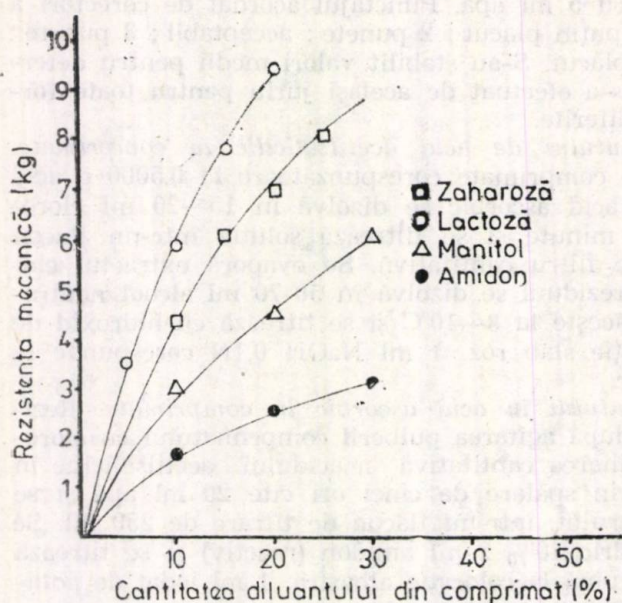
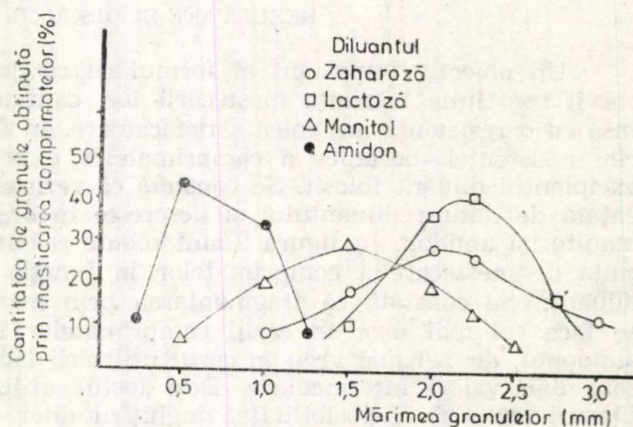


Fig. 1 — Influența tipului și a cantității diluantului în comprimate asupra rezistenței mecanice a acestora.

Fig. 2 — Influența excipientului diluat asupra distribuției granulometrice a particulelor care rezultă în testul de masticație *in vivo*.



limitele acceptabile de 10⁰ în decurs de 10 zile de păstrare în condițiile experimentului. În comprimatele preparate cu adaos de acid citric termenul de valabilitate în aceleași condiții de stres termic și hidric se prelungește la 30 de zile. În cercetări anterioare s-a constatat, de asemenea, o îmbunătățire a stabilității acidului acetilsalicilic în prezența acidului citric (6).

În scopul asigurării unui gust plăcut al comprimatelor de mestecat s-a efectuat o testare a gustului unor formulări diferite cu diferiți aromatizanți (fig. 5). Se constată că varianta cea mai corespunzătoare a fost cea aromatizată cu citral.

Din cercetările experimentale efectuate rezultă că în cazul comprimatelor de mestecat studiate asigurarea unui gust acceptabil și a unei stabilități fizico-chimice constituie obiective susceptibile de ameliorat.

Fig. 3 — Influența mărimii granulelor asupra vitezei de dizolvare *in vitro* a acidului acetilsalicilic.

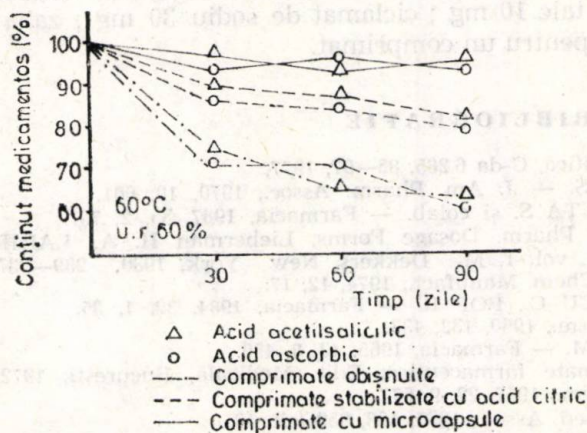
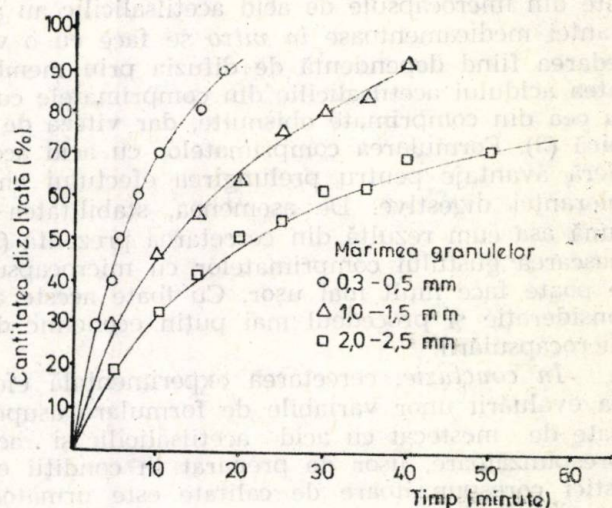


Fig. 4 — Influența formulării comprimatelor asupra stabilității chimice a substanțelor medicamentoase, în condiții de stres termic și hidric.

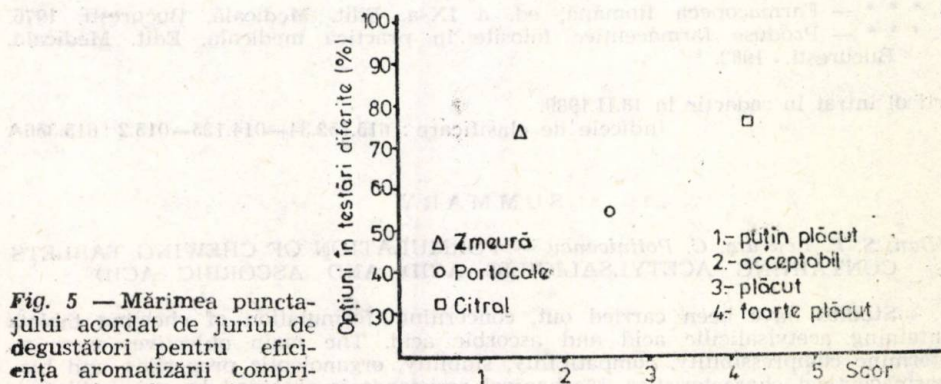


Fig. 5 — Mărimea punctajului acordat de juriul de degustători pentru eficiența aromatizării comprimatelor de mestecat.

Un mijloc pentru realizarea ambelor obiective îl poate constitui microcapsularea particulelor substanțelor medicamentoase (1). În acest sens, s-a efectuat acoperirea particulelor micronizate de acid acetilsalicilic cu un film de etilceluloză (3). Studiile asupra unor comprimate preparate din microcapsule de acid acetilsalicilic au arătat că dizolvarea substanței medicamentoase *in vitro* se face cu o viteză aproape constantă, cedarea fiind dependentă de difuzia prin membrană (3). Biodisponibilitatea acidului acetilsalicilic din comprimatele cu microcapsule este egală cu cea din comprimate obișnuite, dar viteza de absorbție este mult mai mică (3). Formularea comprimatelor cu acid acetilsalicilic microcapsulat oferă avantaje pentru prelungirea efectului antiinflamator și creșterea toleranței digestive. De asemenea, stabilitatea fizico-chimică este mai bună așa cum rezultă din cercetarea prezentă (fig. 4). Pe de altă parte, mascarea gustului comprimatelor cu microcapsule de acid acetilsalicilic se poate face mult mai ușor. Cu toate aceste avantaje, trebuie luat în considerație și procedeul mai puțin economic determinat de tehnologia microcapsulării.

În concluzie, cercetarea experimentală efectuată a dat posibilitatea evaluării unor variabile de formulare asupra calității unor comprimate de mestecat cu acid acetilsalicilic și acid ascorbic. O variantă corespunzătoare, ușor de preparat în condiții economice și cu caracteristici corespunzătoare de calitate este următoarea: acid acetilsalicilic 500 mg; acid ascorbic 100 mg; polivinilpirolidonă 50 mg; acid stearic 10 mg; acid citric 50 mg; talc 10 mg; ciclamat de sodiu 30 mg; zahărroză 300 mg; citral 0,5 mg, pentru un comprimat.

BIBLIOGRAFIE

1. BAN I. — Practica farmaceutică, C-da 6 285, 85—97, 1977.
2. BARRY R. H., WEISS M. S. — J. Am. Pharm. Assoc., 1970, 10, 601.
3. CUREA E., BAN I., LEUCUȚA S. și colab. — Farmacia, 1987, 35, 2, 75.
4. DARUWALA J. B. — în: Pharm. Dosage Forms, Lieberman H. A., LARHAMAN L. (red.), Tablets vol. I, M. Dekkers, New York, 1980, 289—337.
5. KAVARANA H. H. — Ind. Chem. Manufact., 1974, 12, 17.
6. LEUCUȚA S., POLINICENCU C., POP R. — Farmacia, 1984, 32, 1, 35.
7. MACEK T. I. — Am. J. Pharm., 1960, 132, 433.
8. POPOVICI V., CRISTETIU M. — Farmacia, 1965, 13, 8, 459.
9. STĂNESCU V. — Comprimate farmaceutice, Edit. Medicală, București, 1972.
10. TRAISNEL M. — Prod. Pharm., 1967, 22, 9, 677.
11. WRIGHT H. W. — J. Am. Med. Assoc., 1937, 108, 959 (cit. 10).
12. ZATHURECKY L. — Cesk. Farm., 1959, 2, 85.
13. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a. Edit. Medicală, București, 1976.
14. * * * — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Edit. Medicală, București, 1982.

Articol intrat în redacție la 18.II.1989.

Indicele de clasificare: 615.752.34—014.125—015.2:615.356A

SUMMARY

I. Ban, S. E. Leucuța, C. Polinicencu — FORMULATION OF CHEWING TABLETS CONTAINING ACETYSALICILIC ACID AND ASCORBIC ACID

Studies have been carried out, concerning formulation of chewing tablets containing acetylsalicylic acid and ascorbic acid. The main objectives were to determine compressibility, compatibility, stability, organoleptic properties, and biopharmaceutical characteristics. Mechanical resistance is obtained by using diluting

excipients such as saccharose or mannitol. The use of an *in vivo* mastication test has allowed to determine the facility of crushing the tablets, depending on the formulation. The degree of dispersion of the particles resulting from mastication is important for the liberation of the substances incorporated, and is directly proportional with the size of the particles. Chemical stability depends on factors such as temperature and humidity, and is improved when citric acid is used as additive in the formulation of the chewing tablets. A pleasant aromatic taste is an essential condition for such types of tablets, and this can be obtained by using diluted excipients, sodium cyclamate and citral. Microcapsulation of particles of acetylsalicylic acid, although necessitating a more sophisticated technology provides advantages with regard to the unpleasant taste, increasing stability and local tolerance for the preparation. Experimental studies have allowed formulation of chewing tablets of satisfactory quality, by making use of an economic technology.

РЕЗЮМЕ

И. Бан, С. Е. Леуцуца, К. Полинченку — ФОРМУЛИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ЖИВАЧНЫХ ТАБЛЕТОК С АЦЕТИЛСАЛИЦИЛЬНОЙ КИСЛОТОЙ И АСКОРБИННОЙ КИСЛОТОЙ

Осуществлены исследования формулирования жевачных таблеток с ацетилсалицильной кислотой и аскорбинной кислотой. Основные объективные уплотняемость, соответственность, чувствительность, органолептические и биофармакологические свойства. Механическая прочность обеспечена применением разбавляющих эксципиентов с сахарозом или манитолом. Разработка испытания жевания *in vivo* позволило оценку раздробления таблеток, зависимо от формулирования. Степень дисперсии частиц, появляющиеся от жевания представляет значение для отдачи включенных лекарственных веществ, пропорционально его росту. Химическая устойчивость зависит от факторов температуры и влажности, которая улучшается в присутствии употребленной цитричной кислоты как связующий в таблетках. Обеспечение приятного и ароматного вкуса, основное условие этого типа таблеток, возможно от применяемых разбавляющих эксципиентов, цикламата натрия и цитрала. Микрокапсулирование частиц, ацетилсалицильной кислоты, хотя употребляет более разработанную технологию, придает преимущества ввиду замаскирования вкуса, повышения устойчивости и местной толеранции препарата. Экспериментальные исследования позволили формулирование жевачных таблеток качественно соответствующие, экономической технологии.

REFERAT

(urmare din pag. 168)

tivi alfa 1 ca vasodilatatoare specifice.

Care dintre monosubstanțe trebuie aleasă inițial? Aceasta se stabilește încă mai mult sau mai puțin empiric. Conform experienței, însă, persoanele mai în vîrstă răspund deosebit de bine la diuretice, tinerii la beta-blocanți și ambele grupe de vîrstă la antagoniștii calciului.

La instituirea diferitelor preparate trebuie să se țină seama de anumite principii. Monosubstanțele trebuie administrate la început numai în doze mici. Dacă sub acțiunea unui inhibitor ACE crește creatinina serică, se poate produce o stenoză bilaterală a arterelor renale. Dacă tratamentul va fi efectuat în continuare, funcția renală se va deteriora.

Pentru hipertensivii cardiopați care folosesc și preparate digitale sînt contraindicate diureticele tiazidice. Aceste medicamente extrag potasiul și măresc implicit toxicitatea glicozidelor. Pentru această categorie de bolnavi hipertensivi sînt mai degrabă indicați blocanții calciului și inhibitorii ACE.

Dacă bolnavul hipertensiv este și diabetic, sînt contraindicate atît diureticele cit și beta-blocanții. Este preferabil să se administreze și în acest caz inhibitori ACE, întrucît cel puțin ei nu influențează negativ metabolismul glucozic și lipidic și pot chiar temporiza apariția unei nefropatii diabetice.

Inhibitorii ACE nu numai că opresc transformarea angiotensinei I în vasoconstrictorul puternic angiotensină II, dar totodată întîrzie descompunerea

bradikininei, un vasodilatator activ — stimulează producția de prostaglandine vasodilatatoare și modifică activitatea sistemului nervos adrenergic. De când inhibitorii ACE au început să fie utilizați în doze mai mici, nu s-au mai în-

registrat decît efecte adverse nefînsemnate. Ei sînt deci indicați nu numai în formele maligne de hipertensiune, dar și în hipertensiunea mai ușoară, necomplicată.

SCHEMA DE TRATAMENT ETAPIZAT AL HIPERTENSIUNII ESENȚIALE

Etapa I

Saluretic
sau
Beta-blocant
sau
Antagonist al calciului

Etapa II

Saluretic
și
Beta-blocant
sau
Antagonist al calciului
sau
Inhibitori ai enzimelor de conversiune (ACE)
sau
Blocanți alfa 1 postsinaptici
sau
Rezerpină
sau
Stimulatori alfa 2 centrali
sau
Beta-blocanți
și
Antagonist al calciului

Etapa III

Saluretic
și
Beta-blocant
sau
Stimulatori alfa 2 centrali
și
Antagonist al calciului
sau
Inhibitori ACE
sau
(DI) hidralazină
sau
Blocanți alfa 1 postsinaptici

Prelucrat de O.I.D.M.

Biodisponibilitatea nifedipinei administrate sub formă de supozitoare

S. E. Leucuța, Luminița Vida-Simiti, A. Mocan, S. Bugnariu, E. Făgărășan
Institutul de Medicină și Farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a cercetat biodisponibilitatea nifedipinei administrată pe cale rectală în doză mică unică la voluntari sănătoși în funcție de formularea preparatelor farmaceutice experimentale, supozitoare cu excipient hidrosolubil și supozitoare cu excipient lipofil, precum și în comparație cu biodisponibilitatea după o doză unică oral sub formă de capsule operculate. Determinarea nifedipinei în ser s-a făcut printr-o metodă gascromatografică. Farmacocinetica nifedipinei a fost descrisă corespunzător cu ajutorul modelului farmacocinetic monocompartmentat. Calcularea parametrilor biofarmaceutici ai nifedipinei a demonstrat că biodisponibilitatea preparatelor cercetate nu diferă semnificativ, dar că există diferențe în viteza de absorbție a substanței medicamentoase, determinate de cinetica eliberării sale din excipienți. Timpul de latență al absorbției din supozitoarele cu polietilenglicoli și cu unt de cacao este de 0,25 ore respectiv 0,38 ore, concentrație serică maximă este de 93 $\mu\text{g/ml}$ respectiv 69 $\mu\text{g/ml}$, instalându-se după 1,4 ore respectiv 1,8 ore, iar timpul de înjumătățire biologică este de 1,9 ore în ambele cazuri. Supozitoarele cu nifedipină prezintă caracteristici biofarmaceutice care le recomandă spre a fi utilizate în tratamentul de durată al hipertensiunii esențiale. Supozitoarele cu nifedipină în polietilenglicoli pot fi utilizate și în urgențe hipertensive datorită unei viteze de absorbție mai mari în comparație cu cele preparate cu unt de cacao. În cazul supozitoarelor cu unt de cacao viteza de absorbție mai mică evită fenomenele secundare nedorite produse de concentrațiile serice prea mari ale nifedipinei.

Blocanți ai calciului
Supozitor rectal
Biodisponibilitate

Nifedipina este un reprezentant al antagoniștilor canalelor lente de calciu și se utilizează frecvent în clinică pentru prevenirea sau tratamentul anginei pectorale și hipertensiunii (1—3). Deși s-a constatat eficiența sa în urgențele hipertensive, administrarea orală a nifedipinei nu este practicabilă la bolnavii cu crize hipertensive acute (4—6). În acest caz este necesar un control rapid al presiunii sanguine spre a preveni apariția unor leziuni organice (7, 8). Administrarea unor agenți medicamentoși pe cale parenterală (rezerpina, hidralizina, fentolamina, nitroprusiatul) utilizați în tratamentul urgențelor hipertensive, poate provoca

însă efecte secundare grave (9). De aceea, apare ca o alternativă promițătoare utilizarea nifedipinei pe cale rectală, în forme farmaceutice cu biodisponibilitate corespunzătoare (10—11).

În această lucrare s-au cercetat farmacocinetica și biodisponibilitatea nifedipinei după administrarea unor doze unice pe cale rectală la voluntari, sub formă de supozitoare avînd ca excipient un amestec de polietilenglicoli, precum și unt de cacao, comparînd rezultatele cu cele obținute după administrarea unei doze unice oral sub formă de capsule operculate. Lucrarea este o parte (a 92-a) a cercetărilor noastre privind proprietățile biofarmaceutice ale medicamentelor.

MATERIAL ȘI METODĂ

Formele farmaceutice. S-au utilizat forme farmaceutice experimentale : supozitoare rectale conținînd 10 mg nifedipină, preparate prin turnare în alveolele unor matrițe metalice cu capacitate de 2 g. Într-o formulare de supozitoare s-a folosit ca excipient un amestec de polietilenglicoli (PEG 6 000 și PEG 1 600) și apă, iar într-o altă formulare s-a folosit ca excipient untul de cacao. Forma farmaceutică de uz oral a fost preparată dintr-o soluție de nifedipină (10 mg) în polietilenglicol lichid (0,2 g) condiționată în capsule gelatinoase operculate. S-au luat măsuri de evitare a expunerii nifedipinei la lumină din cauza fotosensibilității sale.

Protocolul studiului cu voluntari. S-au folosit două loturi de cîte cinci subiecți voluntari sănătoși, în vîrstă de 32—58 de ani, cu greutatea corporală între 58 și 78 kg. Primul lot a primit o doză unică de nifedipină (10 mg) pe cale orală. Subiecții din cel de al doilea lot au primit fiecare 10 mg nifedipină sub formă de supozitoare preparate cu excipient hidrosolubil de polietilenglicol, iar după o săptămînă, sub formă de supozitoare preparate cu excipient lipofil, unt de cacao. Administrarea medicamentelor s-a făcut dimineata, la 12 ore după ultimul prînz, pe cale orală cu 150 ml apă, iar pe cale rectală, după defecație. S-au prelevat probe de sînge înaintea administrării dozei și la 0,25 ; 0,5 ; 0,75 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 4 ; 6 ; 8 ore după administrarea dozei. S-a separat serul și s-a păstrat la congelator pînă la efectuarea determinării cantitative.

Determinarea cantitativă a nifedipinei în ser s-a făcut cu ajutorul unei metode gascromatografice (12).

Controlul cedării în vitro s-a efectuat prin introducerea formei farmaceutice testate în apă distilată la $37^{\circ}\text{C} \pm 2$ sub agitare cu 50 rpm, în condiții îndepărtate de solubilitatea maximă a nifedipinei. La anumite perioade de timp s-au prelevat probe, care s-au filtrat și în care s-a determinat cantitativ nifedipina printr-o metodă spectrofotometrică în U.V. la 240 nm. Efectuînd regresia liniară a valorilor cantității procentuale cedate în timp, s-a calculat constanta vitezei de dizolvare în vitro, precum și coeficientul de corelare liniară.

Analiza farmacocinetică. Valorile experimentale ale concentrațiilor nifedipinei în ser au fost comparate cu cele calculate pentru fiecare subiect conform modelului farmacocinetic monocompartmentat. Calcularele s-au efectuat cu un calculator numeric Robotron KSR-4100 (R.D.G.) prin metoda rezidualelor (13). S-au calculat următorii parametrii biofarmaceutici : constanta vitezei de absorbție, k_a ; constanta vitezei de eliminare, β ; timpul de latență al absorbției, t_{lat} ; timpul de înjumătățire

biologică, $t_{1/2}$; aria de sub curba concentrațiilor medicamentoase în ser, în timp, ASC_0^∞ , prin metoda trapezelor (13). Din curbele calculate ale concentrațiilor serice în timp s-au evaluat concentrația maximă a nifedipinei, C_{max} și timpul de realizare a acestei concentrații t_{max} .

Calculul statistic. S-a calculat valoarea medie a concentrațiilor serice a nifedipinei și s-a evaluat semnificația statistică a diferențelor valorilor medii ale parametrilor biofarmaceutici calculați, utilizînd testul „t” Student, pentru un prag de semnificație de 90%.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În figurile 1 și 2 sînt redată curbele concentrațiilor serice ale nifedipinei după administrarea unor doze unice de 10 mg pe cale rectală la voluntari sub formă de supozitoare cu polietilenglicoli respectiv cu unt de cacao. În figura 3 sînt curbele concentrațiilor sanguine ale nifedipinei după administrarea unei doze unice de 10 mg oral sub formă de capsule la voluntari. În figura 4 sînt reprezentate valorile medii ale concentrațiilor serice ale nifedipinei administrate la voluntari în doze unice de 10 mg pe cale orală sub formă de capsule operculate și pe cale rectală sub formă de supozitoare cu excipient hidrosolubil, respectiv lipofil. Se constată că absorbția nifedipinei se face cu viteză cea mai mare din preparatul de uz oral, în timp ce din supozitoare absorbția se face cu o viteză mai mică, diferențiat însă, în funcție de tipul de excipient folosit la formularea medicamentelor. Se realizează o concentrație maximă diferită și la timpuri diferite cu cele trei preparate, după care eliminarea din ser este asemănătoare.

Comportamentul diferit în procesul de absorbție al celor trei preparate este dependent în primul rînd de caracteristicile de cedare a substanței medicamentoase. Acest fapt s-a evaluat *in vitro* (fig. 5). Se constată o viteză de dizolvare foarte mare în cazul capsulelor care conțin nifedipina dizolvată în polietilenglicol. Cinetica dizolvării nifedipinei din supozitoarele testate este redată în figurile 6 și 7. Constanta de viteză a dizolvării este aproape dublă în cazul supozitoarelor cu polietilenglicol ($k = 0,1057 \text{ min}^{-1}$) comparativ cu supozitoarele cu unt de cacao ($k = 0,0429 \text{ min}^{-1}$).

Întrucît în scopul unui efect hipotensiv rapid este necesară o cedare rapidă a nifedipinei din baza de supozitoare, apare evident că formularea cu polietilenglicoli este mai avantajoasă. Acest lucru este explicabil prin faptul că nifedipina fiind o substanță medicamentoasă cu caracter puternic lipofil, prin încorporarea sa într-un excipient solubil în apă, polietilenglicolii, cedarea este favorizată (14). În cazul supozitoarelor cu unt de cacao, cedarea se face mai lent, dar pe o perioadă mai mare de timp.

În tabelul I sînt redată valorile medii ale parametrilor biofarmaceutici ai nifedipinei după administrarea la voluntari a unor doze unice de 10 mg sub formă de supozitoare cu polietilenglicoli, cu unt de cacao, precum și sub formă de capsule orale. Se constată că viteză de absorbție a nifedipinei din supozitoare este mai redusă în comparație cu cea din capsule ($p < 0,05$). Timpul de latență al absorbției este 0,25 ore la supozitoarele cu polietilenglicol și 0,38 ore la cele cu unt de cacao (diferențe semnificative) ceea ce sugerează că absorbția este influențată de modul cedării nifedipinei constatat și *in vitro*. Se constată diferențe

semnificative și în t_{lat} al supozitoarelor și cel observat după administrarea capsulelor orale. După administrarea supozitoarelor cu polietilen-glicoli sau cu unt de cacao se realizează concentrații serice ale nifedipinei de 93 $\mu\text{g/ml}$ respectiv de 69 $\mu\text{g/ml}$, după o perioadă de 1,4 ore respectiv 1,8 ore de la administrarea dozei. Diferențele între aceste valori

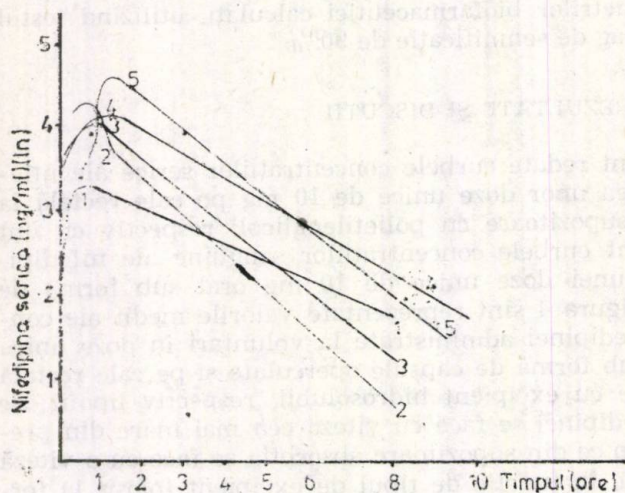
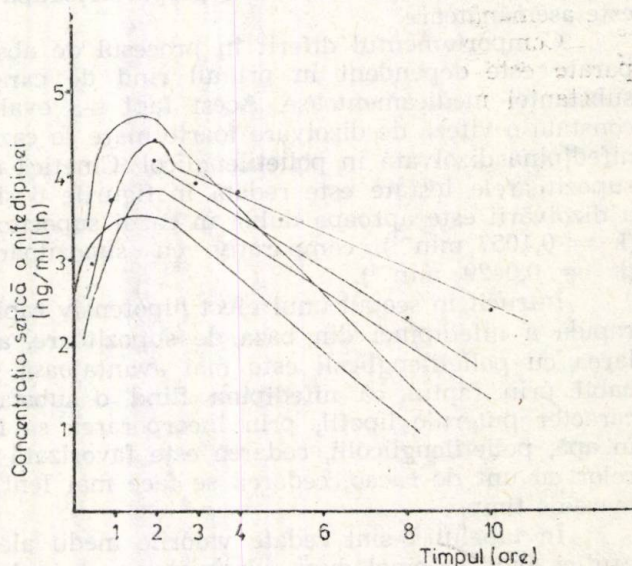


Fig. 1 — Curbele concentrațiilor serice ale nifedipinei după administrarea unor doze unice de 10 mg la voluntari sub formă de supozitoare avînd ca excipient un amestec de polietilen-glicoli și apă.

Fig. 2 — Curbele concentrațiilor serice ale nifedipinei după administrarea unor doze unice de 10 mg la voluntari sub formă de supozitoare cu unt de cacao.



sînt semnificative statistic. Diferențe semnificative se constată și între valorile C_{max} și t_{max} obținute după administrarea supozitoarelor comparativ cu a capsulelor orale.

Mărirea absorbției nifedipinei din supozitoare este asemănătoare și nu diferă semnificativ nici față de cea care are loc din capsulele orale. Biodisponibilitatea acestor preparate este deci lipsită de diferențe sem-

nificative. Timpul de înjumătățire biologică a nifedipinei este de asemenea asemănător în cazul tuturor formelor farmaceutice testate (1,9 ore la supozitoare și 1,8 ore la capsule orale). În general, se pot

Fig. 3 — Curbele concentrațiilor serice ale nifedipinei după administrarea unor doze unice de 10 mg la voluntari sub formă de capsule operculate orale.

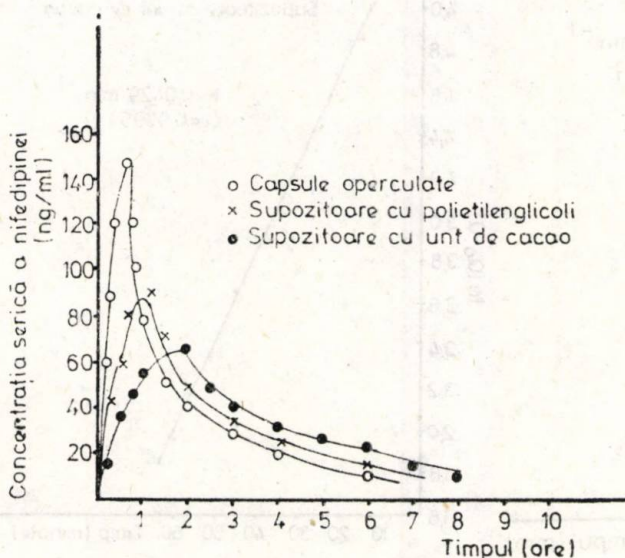
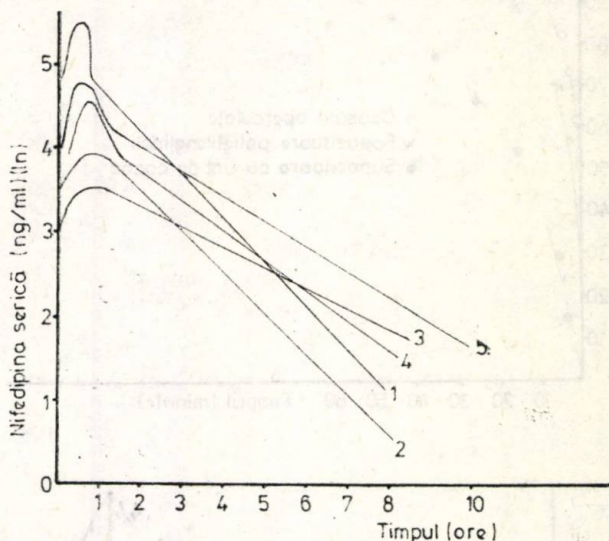


Fig. 4 — Curbele concentrațiilor serice (valori medii) ale nifedipinei după administrarea la voluntari a unor doze unice de 10 mg sub formă de supozitoare rectale cu excipient hidrosolubil, cu excipient lipofil și sub formă de capsule operculate orale.

constata diferențe în nivelele concentrațiilor serice ale nifedipinei după administrarea preparatelor farmaceutice, iar acestea se datorează particularităților de cedare din vehicule.

În literatură se menționează că un nivel al concentrațiilor serice a nifedipinei de peste 10—15 $\mu\text{g/ml}$ produce un efect hipotensiv (2, 3, 15). Examinînd datele experimentale obținute, se poate aprecia că după administrarea supozitoarelor, efectul apare după 15—30 de minute și

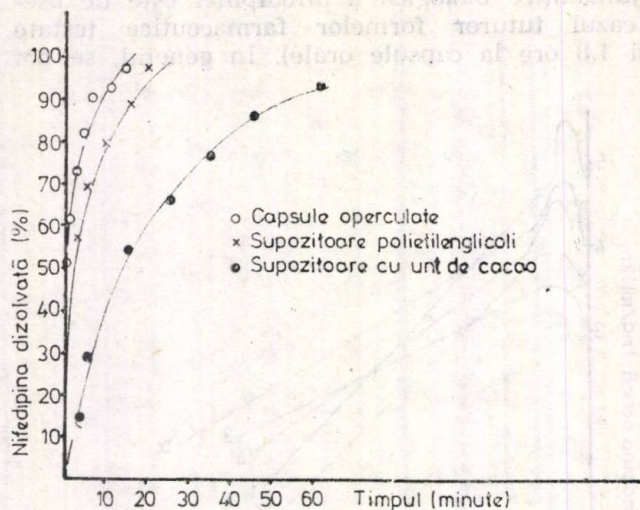


Fig. 5 — Curbele de dizolvare *in vitro* ale nifedipinei din supozitoarele cu polietilenglicoli, cu unt de cacao și din capsulele operculate.

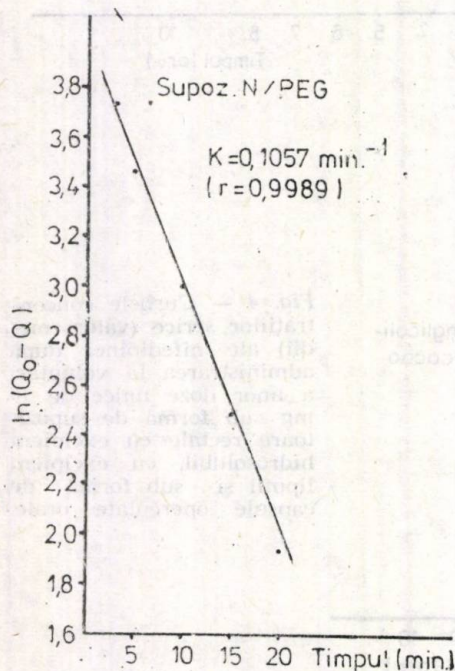


Fig. 6 — Cinetica de cedare *in vitro* a nifedipinei din supozitoarele cu polietilenglicoli.

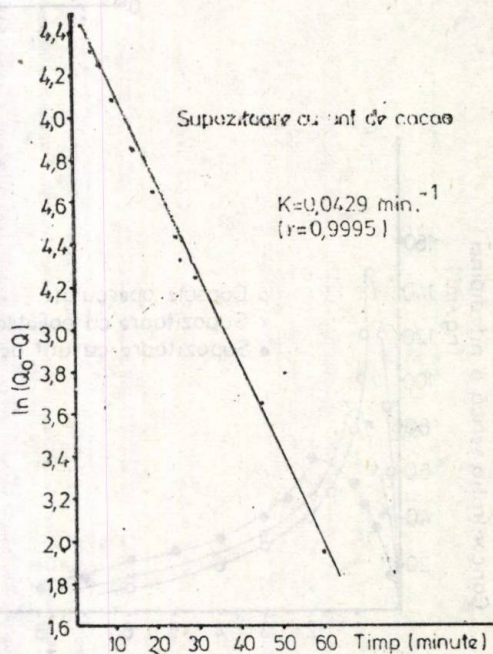


Fig. 7 — Cinetica de cedare *in vitro* a nifedipinei din supozitoarele cu unt de cacao.

durează aproximativ 8 ore. După administrarea supozitoarelor nu s-au constatat efecte secundare notabile.

În concluzie, supozitoarele cu nifedipină cercetate posedă o biodisponibilitate corespunzătoare care le face utile în tratamentul hipertensiunii. În cazul unor urgențe hipertensive apare mai avantajoasă

utilizarea supozitoarelor preparate cu polietilenglicoli, datorită instalării mai rapide a nivelelor terapeutice medicamentoase, ca urmare a cedării și unei absorbții cu viteză mai mare a nifedipinei. Supozitoarele se pot folosi și în tratamentul de durată al hipertensiunii esențiale, atât datorită biodisponibilității corespunzătoare, cât și datorită faptului că absorbția din supozitoare nu se face cu o viteză foarte mare, iar nivelul mai mic al concentrațiilor medicamentoase din ser nu ajunge să determine activarea reflexului baroreceptor cu fenomenele secundare nedorite însoțitoare, cum ar fi de palpații, dureri de cap etc.

Tabelul I

Valorile medii ($\pm$ intervalul de încredere %) ale parametrilor biofarmaceutici ai nifedipinei după administrarea unor doze unice de 10 mg la voluntari sub formă de capsule operculate oral și supozitoare rectale având ca excipienți polietilenglicoli (PEG) sau unt de cacao și semnificația statistică a diferențelor ($p < 0,05$)

Parametrul biofarmaceutic	Forma farmaceutică			Semnificația statistică a diferențelor		
	Capsule operculate (oral)	Supozitoare cu PEG	Supozitoare cu unt de cacao	1 : 2	1 : 3	2 : 3
	1	2	3			
k_a (h^{-1})	5,984 (52)	2,259 (38)	1,626 (14)	×	×	NS
β (h^{-1})	0,412 (18)	0,376 (19)	0,394 (21)	NS	NS	NS
t_{1at} (ore)	0,154 (45)	0,252 (60)	0,378 (42)	×	×	×
$t_{1/2}$ (ore)	1,81 (23)	1,95 (20)	1,93 (25)	NS	NS	NS
ASC_0^∞ (mg oră ml^{-1})	223 (22)	236 (27)	247 (27)	NS	NS	NS
C_{max} ($\mu g/ml$)	143 (28)	92,8 (27)	69 (28)	×	×	×
t_{max} (ore)	0,8 (9)	1,4 (11)	1,8 (17)	×	×	×

BIBLIOGRAFIE

1. FLECKENSTEIN A., TRITTHART H., DÖRING H. J., BYON K. Y. — *Arznei-mittelforschung*, 1972, 22, 22.
2. AOKI K., SATO K., KAWAGUCHI Y., YAMAMOTO M. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1982, 23, 197—201.
3. BANZET O., COLIN J. N., THIBONNIER M. și colab. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1983, 24, 145—150.
4. BERBER R., BRAND G. și colab. — *Postgrad. Med. J.*, 1983, 69, 879—887.
5. LACCHE A., BASAGLIS P. — *Curr. Ther. Res.*, 1983, 34, 879—887.
6. HUYSMANS F. T. M., SLUITER H. E. și colab. — *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1983, 16, 725—727.
7. BERTEL O., CONEN D. și colab. — *Br. Med. J.*, 1983, 286, 19—21.
8. FRISHMAN W. H., WEINBERG P. și colab. — *Am. J. Med.*, 1984, 77, 35—45.
9. BEER N., GALLEGOS I. și colab. — *Chest*, 1981, 79, 571—574.
10. KUROSAWA N., OWADA E., ITO K. și colab. — *Int. J. Pharm.*, 1985, 27, 81—88.
11. KUROSAWA S., KUROSAWA N., OWADA E. și colab. — *Int. Med. Res.*, 1987, 15, 121—127.
12. JAKOBSON P., PEDERSEN L. O., MIKELSEN E. — *J. Chromatogr.*, 1979, 162, 81.
13. LEUCUȚA S. E., POP R. D. — *Farmacocinetica*, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
14. SENIOR N. — *Advances in Pharmaceutical Sciences*, vol. 4, Rectal administration of Drugs, 363—435, Academic Press, Londra, 1974.
15. KIKUCHI K., KOBAYASHI H. și colab. — *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 1982, 13, 623—637.

Articol intrat în redacție la 30.I.1989.

Indicele de clasificare : 615.717 Nifedipina — 014.181—033

SUMMARY

S. L. Leucuța, Luminița Vida-Simiti, A. Mocan, S. Bugnariu, E. Făgărășan —
BIOAVAILABILITY OF NIFEDIPIN ADMINISTERED AS SUPPOSITORIES

Bioavailability of nifedipin was studied, when administered rectally in bolus dose to healthy volunteers, in relation to formulation of pharmaceutical preparations (experimental suppositories with hydrosoluble excipient, and suppositories with lipophilic excipient), in comparison with bioavailability following bolus oral dose as operculated capsules. Determination of nifedipin in the serum was done by a gas-chromatographic method. Pharmacokinetics of nifedipin was described according to a mono-compartmental pharmacokinetic model. Calculation of biopharmaceutical parameters of nifedipin has demonstrated that there are no significant differences between the availability of the two preparations, but there are differences in the absorption velocity of the drug determined by kinetics of the liberation from the excipients. The latency of absorption from suppositories with polyethylenglycols and cacao butter is of 0.25, and 0.38 hours respectively, the maximal serum concentration is of 93 micrograms per ml, and 69 micrograms per ml respectively and this is achieved at 1.4, and 1.9 hours respectively, while the biological half-life for the drug is 1.9 hours in both cases. Suppositories with nifedipin have biopharmaceutical characteristics which make them adequate for the long-term therapy of arterial hypertension of the essential type. Suppositories with nifedipin in polyethylenglycols can be used in emergencies of arterial hypertension due to their higher resorption speed as compared with those incorporating cacao butter. In the case of these later ones the lower resorption speed avoids unwanted side effects determined by high serum nifedipin concentrations.

РЕЗЮМЕ

С. Е. Леукуца, Луминица Видя-Симити, А. Мокан, С. Бугнариу, Е. Фăгăрашан —
БИОНАЛИЧНОСТЬ НИФЕДИПИНА, АДМИНИСТРИРОВАННОГО В ВИДЕ
СУПОЗИТОРИЯХ

Исследована бионаличность нифеидипина, администрированного ректально-уникальной дозы здоровым добровольцам в зависимости формулированию фармакологических экспериментальных препаратов, супозитории гидрорастворяющего эксципиента и супозитории липофильного эксципиента, так же и сравнительно бионаличности после уникальной ротовой дозы в виде оперкулированных капсулах. Определение нифеидипина в сыворотки проводили по газхроматографическому способу. Фармакокинетика нифеидипина соответственно описана при помощи монокомпартиментного фармакокинетической модели. Вычисление биофармакологических параметров нифеидипина проявило бионаличность рассмотренных препаратов значительно не различаются, но существует разница в скорости абсорбции лекарственного вещества, определенные кинетикой его освобождения из эксципиента. Время латенции абсорбции из супозиториях с полиэтиленгликолем и какао-масло 0,25 ч. соответственно 0,38 ч, максимальная сывороточная концентрация 93/мл соответственно 69/мл, устанавливаясь за 1,4 ч. соответственно 1,8 ч, а время полураспада 1,9 ч в обоих случаях. Супозитории с нифеидипином представляют биофармакологические характеристики рекомендуемые их для употребления при длительном лечении эссенциального гипердавления. Супозитории с нифеидипином в полиэтиленгликолях можно употреблять и при гипертензивных срочностях из-за их быстрой скорости абсорбции сравнительно препаратам на какао-масле. В случае супозиториях на какао-масле скорость абсорбции меньше избегает вторичные нежелательные эффекты от повышенной концентрации сыворотки нифеидипином.

Noi ariltioacetarilide

Elena Bădău, Ioana Șaramet

Facultatea de Stomatologie și Farmacie București

REZUMAT

Intrucit amidoeterii sintetizați anterior în Laboratorul de Chimie organică al Facultății de Stomatologie și Farmacie din București prezintă acțiune anestezică și antifibrilantă, autorii au sintetizat noi amidoeteri, plecând de la ipoteza că înlocuirea grupei eter cu grupa tioeter va modifica activitatea farmacodinamică.

Au fost sintetizați 5 noi amidotioeteri prin condensarea sării de sodiu anhidre a tiocreazolului cu loracetilarilide în mediu de etalon-benzen.

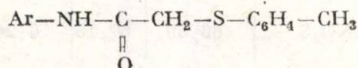
Compușii au fost caracterizați prin valorile temperaturilor de topire, prin analiză elementară cantitativă de carbon și hidrogen și prin analiză spectrală în IR și UV-Vis.

*Tioeteri
Anestezice*

În Laboratorul de chimie organică din Facultatea de Stomatologie și Farmacie București, au fost sintetizate noi aminoacetarilide, care, după cum au evidențiat testările farmacodinamice, au pe lângă o acțiune anestezică locală și o acțiune antifibrilantă (1). De asemenea, au fost sintetizate fenoxiacetarilide (2), eterii corespunzători aminoacetarilidelor, plecând de la ipoteza că înlocuirea grupei amino cu grupa fenoxi va păstra acțiunea anestezică.

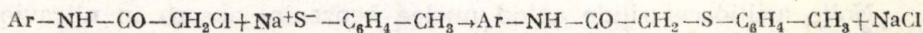
Într-adevăr, ariloxiaceto-2, 6-xilidinele s-au dovedit a avea acțiune anestezică locală și antifibrilantă și au format obiectul unui brevet (3).

Considerînd că înlocuirea grupei eter cu o grupă tioeter poate modifica acțiunea farmacodinamică, în prezenta lucrare am sintetizat amidotioceterii de tipul :



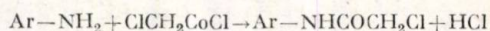
compuși care conțin în moleculă grupa amidă despărțită de grupa tioaril printr-o punte metilenică.

Ionul tiofenoxid este deosebit de activ ca reactant nucleofil, de aceea sinteza noilor compuși s-a realizat prin condensare dintre p-metil-tiofenoxidul de sodiu și cloracetilarilide :



Farmacia, vol. XXXVII, nr. 3, anul 1989

Cloracetilarilidele au fost obținute prin reacția de acilare a aminelor corespunzătoare cu clorură de cloracetil conform metodei Löfgren (4) :



Reacția de condensare dintre cloracetarilide și tiocrezol s-a realizat după o metodă folosită anterior în sinteza unor tioeteri aromatici (5) și anume prin transformarea prealabilă a tiocrezolului în sare de sodiu anhidră, în urma tratării lui cu hidroxid de sodiu, în mediu de etanol, benzen 1:1 și distilarea azeotropă a apei rezultată din reacție.

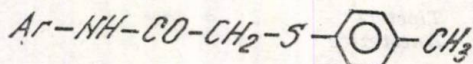
Peste tiocrezolatul de sodiu anhidru rămas în mediu de etanol-benzen se adaugă cloracetilarilidele ; reacția este exotermă și decurge cu viteze foarte mari.

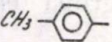
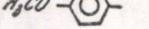
REZULTATE ȘI DISCUȚII

Prođușii de condensare obținuți sînt solizi, cristalizați de culoare albă și au fost recrystalizați din etanol-benzen. Temperaturile de topire, randamentele și rezultatele analizei elementare pentru noii compuși sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Noi ariltioacetarilide



Nr. comp.	Ar	Formula moleculară	C %		H %		T.f. °C	%
			Calculat	Găsit	Calculat	Găsit		
1		C ₁₅ H ₁₅ NOS	70,04	70,57	7,07	6,83	105—106	85
2		C ₁₆ H ₁₇ NOS	70,85	71,22	6,30	8,54	105—146	72
3		C ₁₆ H ₁₇ NOS	70,85	71,18	6,30	6,42	121—122	61
4		C ₁₇ H ₁₉ NOS	71,58	72,41	6,82	7,02	134—135	84
5		C ₁₆ H ₁₇ NO ₂ S	66,89	67,16	6,24	5,92	116	87

Structura moleculară a noilor ariltioacetarilide dedusă din ecuațiile de sinteză a fost dovedită prin analiza spectrală în IR și UV.

Spectre electronice

Noile ariltioacetarilide avînd nuclee benzenice absorb în ultravioletul de cuarț. Substituenții metil și tioaril determină o excitare a electronilor π aromatici, ușurînd tranzițiile $\pi + \pi^*$ de antilegătură.

Noii compuși prezintă două benzi de absorbție : o bandă de tip E₂ (etilenică) datorată tranzițiilor $\pi - \pi^*$ de antilegătură din nucleul benzenic la 210 nm și o bandă de tip K datorată tranzițiilor de tip $\pi - \pi^*$ de antilegătură în urma conjugării electronilor π ai nucleului aromatic cu electronii din grupa cromoforamidă la 250 nm.

Grupele metil și metoxi, care substituie nucleul benzenic legat de grupa amidă, determină o ușoară deplasare batocromă a benzii, care în acest caz se află la 255—257 nm (fig. 1).

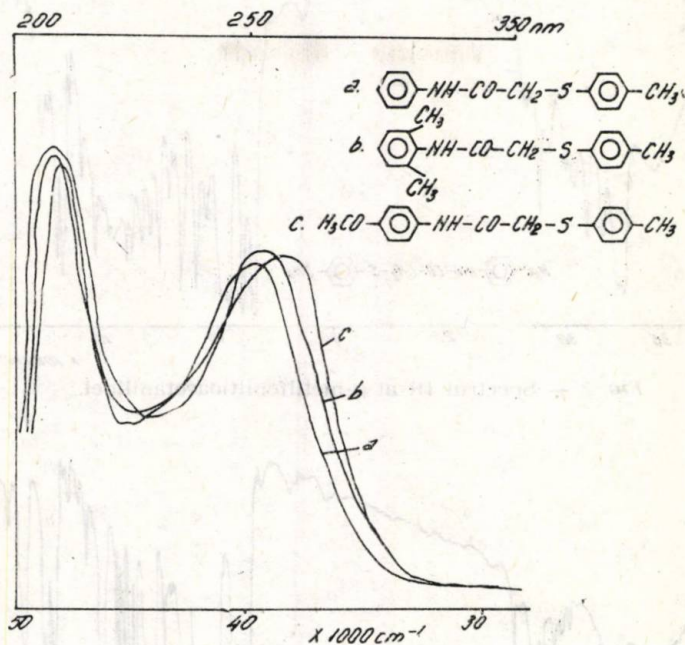


Fig. 1 — a-Spectrul UV al p-metilfeniltioacetanilidei ;
b-Spectru UV al p-metilfeniltioacetilxilidinei ; c-Spectru
UV al p-metilfenil-p'-metoxitioacet-anilidei.

Spectre de rotație-vibrație

În spectrele infraroșii înregistrate la pastile cu bromură de potasiu sînt prezente benzile de absorbție, care confirmă structura moleculară a noilor compuși dedusă din ecuațiile reacțiilor de sinteză.

În zona vibrațiilor de valență sînt prezente benzi corespunzătoare legăturilor N—H din grupa amidă, la 3 300—3 280 cm^{-1} pentru moleculele neasociate și la 3 200 și 3 140 cm^{-1} pentru moleculele asociate (fig. 2).

Benzile datorate vibrațiilor de valență ν C—H, din nucleul aromatic sînt slabe comparativ cu alte benzi. În regiunea 3 100—3 000 cm^{-1} apar patru benzi la 3 080, 3 050, 3 035 și 3 025 cm^{-1} , dintre care primele două sînt ceva mai intense.

Vibrațiile de valență ale grupei CH₂ ce leagă atomul de sulf de grupa amidă produc absorbții slabe la 2 920 cm^{-1} pentru ν CH₂ anti-simetric și la 2 840 cm^{-1} pentru ν CH₂ simetric. Tot în această regiune

apar și benzile datorate vibrațiilor de valență ale grupelor CH_3 ce substituie nucleeele benzenice; în cazul în care ambele nucleee benzenice existente în moleculă sînt substituite în poziția para cu grupe CH_3 , aceste benzi sînt mai intense (fig. 3), decît în cazul unei monosubstituții.

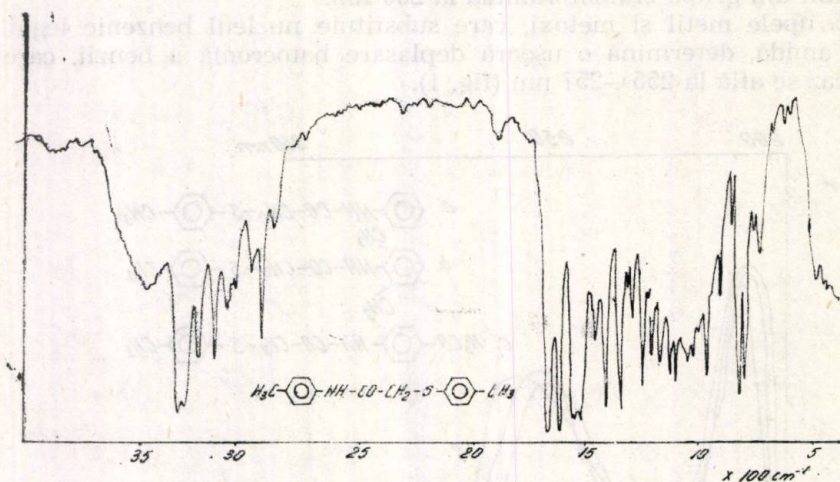


Fig. 2 — Spectrul IR al p-metilfeniltioacetanilidei.

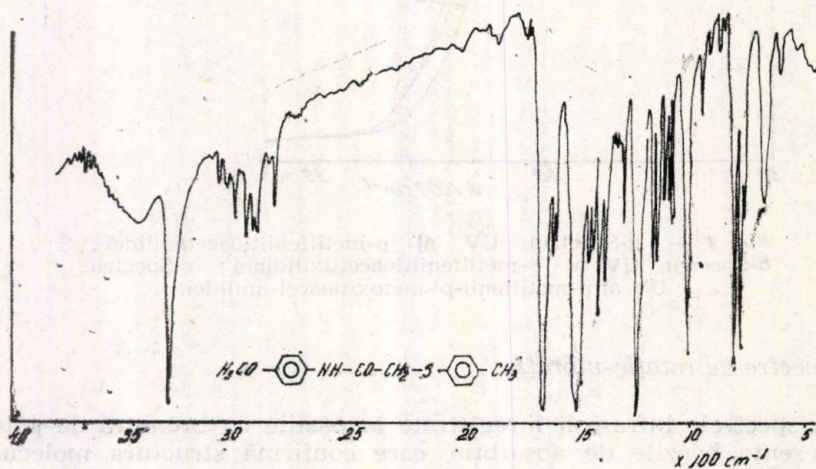


Fig. 3 — Spectrul IR al p-metilfenil-p'-metoxitioacetanilidei.

În zona de amprentă sînt prezente benzile corespunzătoare grupei amidă și anume la $1650\text{--}1645\text{ cm}^{-1}$ banda datorată $\nu\text{ C=O}$, amidă I, la 1600 cm^{-1} banda datorată $\nu\text{ C-N}$ și $\delta\text{ N-H}$, amidă II, în concordanță cu datele literaturii (6).

Benzile datorate nucleului benzenic sînt de asemenea intense și apar la 1540 , 1485 și 1440 cm^{-1} . Primele două benzi mai late, indică clar suprapunerea cu alte benzi probabil ale $\delta\text{ CH}_2$.

În spectrul compusului cu un nucleu benzenic substituit în para cu grupa metoxi apar și benzile datorate vibrațiilor de valență $\nu\text{ C}_{\text{Ar}}\text{—O}$

la $1\,240\text{ cm}^{-1}$ corespunzătoare vibrațiilor de valență antisimetrică și de intensitate mare și la $1\,020\text{ cm}^{-1}$ cea corespunzătoare vibrației de valență simetrică (fig. 3).

Spectrele infraroșii ale compuşilor cuprind și benzile de absorbție datorate vibrației de deformare $\gamma\text{ C—H}$ ale atomilor de hidrogen rămași pe nucleele benzenice, care apar în regiunea $900\text{—}700\text{ cm}^{-1}$.

Banda de la $820 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ este atribuită nucleului aromatic *p*-disubstituit, iar cea de la 745 cm^{-1} nucleului aromatic monosubstituit (fig. 2).

Identificarea benzilor legăturii C—S, care conform datelor literaturii apar în regiunea $700\text{—}600\text{ cm}^{-1}$ (7) și au intensitate slabă, este dificilă în cazul compuşilor aromatici din cauza altor vibrații care produc absorbții în această regiune, cum ar fi vibrația de deformare a inelului benzenic.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Sinteza p-metilfeniltioacetanilidei

Într-un balon de 100 ml prevăzut cu refrigerent ascendent se introduc 0,8 g hidroxid de sodiu și 2,48 g tiocrezol, peste care se adaugă 20 ml alcool etilic absolut. Se încălzește la reflux pînă la completa transformare a tiocrezolului în tiocrezolat.

Se adaugă 20 ml de benzen și se distilează azeotrop 25 ml amestec alcool-benzen-apă. Peste tiocrezolatul de sodiu rămas în mediu de etanol-benzen se adaugă 3,39 g cloracetilanilină. Se încălzește la reflux cu un radiant de infraroșu timp de 4 ore. După răcire amestecul de reacție se filtrează, produsul solid se spală de mai multe ori pe filtru cu apă distilată și apoi cu 2 ml etanol. Se obțin 2,84 g produs brut cu temperatură de topire $145\text{—}146^\circ\text{C}$.

Sinteza celorlalți produși din tabelul I s-a realizat în mod similar.

Analizele elementare de carbon și hidrogen s-au executat în metoda semimicro.

Analizele spectrale în ultraviolet s-au realizat cu ajutorul unui spectrograf de tip Spekord UV-Vis, Karl Zeiss-Jena, folosind tehnica soluțiilor în alcool.

Spectrele de rotație-vibrație s-au realizat în soluție de metanol și pastile de bromură de potasiu cu ajutorul unui spectrograf IR-75, Spekord.

CONCLUZII

În scopul de a fi testați din punctul de vedere al activității anestetice și antifibrilante au fost sintetizați cinci noi amidotioeteri, care au fost caracterizați prin analiză elementară cantitativă și analiză spectrală în U.V. și I.R.

BIBLIOGRAFIE

1. LÖFGREN N., FISCHER J. — Svenska Kem. Tid., 1946, 58, 58, C.A. 43, 1023 d, 1949.
2. IOVU M., MURGU L., BURĂ C., GHERGHIȘOR M. — Rev. Chim. (Buc.), 1982, 33, 7, 60.
3. IOVU M., ISPAS F. — Brevet R.S.R., 1982, 78 807.

4. LÖFGREN N. — Arkiv, Kemi Mineral Geol. A 22, nr. 18, 1946, 30 ; C.A. 43, 1 021 f, 1949.
5. IOVU M., BADAU E. — Rev. Roum. Chim., 1981, 26, 8, 1 149.
6. BELLAMY L. J. — The infrared Spectra of Complex Molecules, vol. I, II, Chapman Hall, Londra, 1975.
7. BELLAMY L. H. — In: Organic sulfur compounds, Kharasch N. (red.), vol. I, 48, Pergamon Press, Londra, 1961.

Articol intrat în redacție la 20.I.1989.

Indicele de clasificare : 615.781.49 : 614.275

SUMMARY

Elena Bădău, Ioana Șaramet — NEW FORMS OF ARYLTHIOACETARYLIDS

Considering the fact that amidoethers previously synthesized in the Laboratory for Organic Chemistry of the Institute of Pharmacy and Stomatology from Bucharest have anesthetic and anti-fibrillation effects the authors have synthesized new amidoethers starting from the hypothesis that the replacement of the ether group by the thyoether group will modify the pharmacodynamic effects. Five new amidothioethers were synthesized by condensation of the anhydrous sodium salt of thiocresol with chloracetylarylid in ethanol-benzen environment. The compounds were characterized by the values of melting temperatures, by quantitative elementary analysis for carbon and hydrogen, and by spectral analysis in the IR and the UV ranges.

РЕЗЮМЕ

Елена Бăдăу, Иоана Шарамет — НОВЫЕ АРИЛТИОАЦЕТАРИЛИДЫ

Как как раньше синтезированные амидоатеры в лаборатории Органической химии Факультета стоматологии и Фармакологии г. Бухареста представляет анестезирующее действие и антифибрилирующее, авторы синтезировали новые амидоатеры, исходя от гипотезиса что замена группы этер группой тиоетер изменяет фармакодинамическое действие.

Синтезированы 5 новые амидотиоатеры конденсацией натриевой анхидридной соли тиокрезол хлорацетил-ариллид в среде этанол-бензена.

Составляющие характеризированы значениями температур плавления, количественным элементарным анализом углерода и водорода и спектральным анализом в ИК и УФ—Вис.

Cercetări etiofarmacodinamice. Nota II

Cercetări farmacodinamice experimentale asupra speciei *Polygonum aviculare* L.

Aurelia Cristea, Liliana Drăghici

Laboratorul de Farmacodinamie, Facultatea de Stomatologie și Farmacie,
I.M.F., București

REZUMAT

S-a urmărit să se fundamenteze prin cercetări farmacodinamice experimentale, indicațiile terapeutice ale speciei *Polygonum aviculare* L., în diverse hemoragii, enterite și sindroame diareice.

În acest scop, au fost testate acțiunile hemostatică, antiinflamatoare și antidiareică.

Plante medicinale
Farmacodinamie

Specia *Polygonum aviculare* L. (Troscot), familia *Polygonaceae*, prezintă următoarea compoziție chimică : avicularina — o glicozidă flavonică, combinație a quercetinei cu arabinoza ; hiperina ; taninuri cca 3% ; acizi poligonici, valerianici, acetici, formici ; vitamina C ; zaharuri 2—2,5% ; mucilagii ; SiO_2 2,44—15% ; săruri minerale (2, 3, 5). Este indicată în diverse stări hemoragice (digestive, hemoroidale, pulmonare, metroragii), precum și în enterite, sindroame diareice (1, 3, 6, 7, 8).

În aceste cercetări am urmărit să evidențiem acțiunile hemostatică, antiinflamatoare și antidiareică, pe care se pot fundamenta farmacodinamic aceste indicații terapeutice.

PARTEA EXPERIMENTALĂ (4, 9)

Am utilizat infuzia de *Polygonum aviculare* L. 6%, preparată conform Farmacopeei Române IX.

1. Acțiunea hemostatică

Am cercetat acțiunea asupra timpilor : vascular, de coagulare și de sîngerare.

1.1. Acțiunea asupra timpului vascular

S-a lucrat *in situ* pe circulația mezenterică la broască. Acțiunea vasculară s-a urmărit și măsurat timp de 5 minute, la un microscop cu micrometru ocular.

Farmacia, vol. XXXVII, nr. 3, anul 1989

Rezultate

Infuzia 6% de *Polygonum aviculare* L. nu a avut topic, acțiunea vasculară timp de 5 minute.

1.2. Acțiunea asupra timpului de coagulare

S-a testat *in vitro* pe lamă, cu sînge recoltat prin secționarea vîrfului codiței de șoarece. S-a cronometrat timpul necesar pentru formarea rețelei de fibrină pe circumferința picăturii de sînge, observația făcîndu-se la microscop.

Rezultate

La determinările martor în care picăturile de sînge au fost amestecate pe lamă cu picături de apă distilată, timpul de coagulare mediu a fost de 428,8 secunde.

Infuzia 6% de *Polygonum aviculare* L., în contact direct cu sîngele, a redus timpul de coagulare la 268,5 secunde. Deci a avut o acțiune anticoagulantă de 37,38%.

Venostatul în diluție de 1:10, luat ca referință, a redus topic timpul de coagulare la 189,8 secunde, avînd o acțiune anticoagulantă de 53,40%.

1.3. Acțiunea asupra timpului de sîngerare

S-a testat după 30 de minute de la administrarea *per os*, pe codița de șoarece secționată la vîrf și menținută în apă la 37°C.

Rezultate

Infuzia 6% de *Polygonum aviculare* L. administrată *per os* 0,2 ml/20 g/corp a scăzut timpul de sîngerare inițial cu 12,19%. Luîndu-se în considerație creșterea de 30,67% înregistrată la lotul martor tratat cu apă, reiese o acțiune hemostatică de 42,86%.

2. Acțiunea antiinflamatoare

S-a cercetat utilizînd testul edemului labei de șobolan, produs prin dextran administrat i.p. 300 mg/kilocorp, din soluția 6%. Infuzia s-a administrat *per os*, cu 15 minute mai înainte.

S-a măsurat volumul inițial al labei și edemul la 15, 30, 45, 60, 90 și 120 minute după dextran, utilizînd un pletismometru cu mercur.

Rezultate

În urma tratamentului *per os*, cu infuzie 6% de *Polygonum aviculare* L., 2ml/200 g/corp, edemul maxim înregistrat la 90 de minute a fost de numai 8,9% practic nesemnificativ față de 37,74% edemul la lotul martor și 27,2% la lotul de referință tratat cu Prednison 1 mg/kilocorp.

Acțiunea antiinflamatoare a fost deci superioară la lotul tratat cu *Polygonum aviculare* L. și anume 75,41% față de 27,93% la lotul tratat cu Prednison.

3. Acțiunea antidiareică

S-a testat la șoarece cu tranzitul accelerat prin sulfat de magneziu. După sacrificarea animalelor, s-a măsurat lungimea intestinului de la pilor pînă la frontul de migrare a suspensei de cărbune administrată *per os*, asociată cu sulfatul de magneziu și s-a exprimat procentual raportîndu-se la lungimea totală a intestinului subțire.

Infuzia s-a administrat cu 15 minute înainte de sulfatul de magneziu.

Rezultate

La lotul tratat *per os* cu infuzie 6% de *Polygonum aviculare* L. 0,2 ml/20 g/corp, tranzitul a fost 64,5%, comparabil cu 67,72% la lotul de referință tratat cu papaverină 10 mg/kilocorp, iar tranzitul la lotul martor tratat cu apă distilată 79,13%.

Prin urmare, acțiunea antidiareică la lotul tratat cu infuzie a fost 18,48%, cu puțin mai mare față de 14,41%, acțiunea la lotul tratat cu papaverină.

CONCLUZII

Rezultatele acestor cercetări farmacodinamice experimentale atestă faptul că specia *Polygonum aviculare* L. (Troscoț) prezintă acțiune hemostatică certă, reducînd atît timpul de coagulare (cu 37,38%), cît și timpul de sîngerare (cu 42,86%), timpul vascular nu este modificat.

Acțiunea antiinflamatoare este remarcabilă (75,41%).

Acțiunea antidiareică este prezentă (14,41%).

RIBLIOGRAFIE

1. BEZANGER-BEAUQUESNE L. — Les plantes dans la thérapeutique moderne, p. 345, 384, Maloine S. A., Paris, 1975.
2. COÎCIU E., RACZ G. — Plante medicinale și aromatice, p. 488, Edit. Academiei R.S.R., București, 1962.
3. CRĂCIUN F., BOJOR O., ALEXAN M. — Farmacia naturii, vol. I, p. 100, Edit. Ceres, București, 1976.
4. DOBRESCU D. și colab. — Farmacodinamie, lucrări practice, Litografia I.M.F., București, 1977.
5. IONESCU STOIAN P., SAVOPOL E. — Extracte farmaceutice vegetale, p. 393, Edit. Medicală, București, 1977.
6. MADAUS G. — Lehrbuch der Biologischen Heilmittel, Leipzig, 1938, vol. II și III, p. 110, 116, 129, 892, 1 276, 1 411, 2 192, 2 357, 2 470.
7. * * * — Reader's Digest S.A. Selection — Secrets et vertus des plantes médicinales, p. 255, Paris, 1977.
8. SCHAUENBERG P., PARIS F. — Guide des Plantes médicinales, p. 114, Delachaux et Niestlé S.A., Paris, 1973.
9. TURNER R. A. — Screening methods in pharmacology, Academic Press, New York, 1965.

Articol intrat în redacție la 14.XII.1988.

Indicele de clasificare : 615.32 Polygonum

SUMMARY

Aurelia Cristea, Liliانا Drăghici — PHYTOPHARMACODYNAMIC STUDIES. NOTE II. EXPERIMENTAL PHARMACODYNAMIC STUDIES ON *POLYGONUM AVICULARE* L. SPECIES

An attempt was made to establish by experimental pharmacodynamic studies the therapeutic indications of *Polygonum aviculare* L. species in various haemorrhages, in enteritis and in diarrhoeic syndromes. The hemostatic, anti-inflammatory and anti-diarrhoeic effects were tested, of the species.

РЕЗЮМЕ

Аурелия Кристя, Лилиана Дрăгич — ФИТОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ — ДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Заметка II — ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВИДА *Полигонум авикуларе* Л.

Преследовалось обоснование с помощью экспериментальных фармакодинамических исследований, терапевтические указания породы *Полигонум авикуларе* Л., при различных геморагиях, энтеритах и поносных синдромах.

Для этого испытались гемостатические действия, противоопухающие и противопоносные.

REFERATE

VITAMINA A ȘI CANCERUL, Nature (Lond.), 1987, 330, 667

O echipă de la Institutul Pasteur a descoperit o genă care funcționează anormal, probabil în mod sistematic, în tumorile ficatului. Or, această genă se înrudește foarte aproape cu gena receptorului acidului retinoinic și la nivelul ei este locul de integrare a virusului hepatitei B. Se pune întrebarea ce rol se poate atribui acidului retinoinic și în ce mod funcționarea anormală a genei descoperite poate transforma celulele normale în celulele canceroase. Deși prematur să se poată răspunde la aceste întrebări, este totuși pentru prima dată că s-a stabilit o punte moleculară între vitamina A și cancer. Acest rezultat este cu atât mai important cu cât unele studii epidemiologice indică o legătură între incidența cancerului și carența în vitamina A.

Preluat de O.I.D.M.

TOXICITATEA VITAMINEI D., Am. J. Med., 1987, 82, 224

Potrivit unui studiu publicat în revista Am. J. Med., la un număr mare

tratate cu vitamină D sau derivații săi, pentru fenomene de osteoporoză, s-au constatat hipercalcemii importante (în unele cazuri valori de peste 130 mg). La aceste bolnave, care au primit doze de 50 000 U.I. pe zi, hipercalcemia a fost favorizată de diminuarea funcției renale. Revenirea la normal a calcemiei s-a produs doar după câteva săptămâni de la întreruperea vitaminoterapiei, cu ajutorul tratamentelor simptomatice ale hipercalcemiei (calci-tonină, durosamidă, nitracycină).

Concluzia studiului este că prescrierea de vitamină D în doze farmacologice prezintă riscuri, în timp ce încă nu s-a făcut dovada eficacității sale în tratamentul osteoporozei. Pentru acest motiv, se recomandă utilizarea de doze de femei, în vîrstă medie de 60 de ani, fiziologice de vitamină D (400—800 U.I. pe zi) care nu atenuează riscul hipercalcemiei.

Preluat de O.I.D.M.



СО Д Е Р Ж А Н И Е

Стр.

Оригинальные работы Экспериментальные исследования

С. Е. Леукуца — Изучение скорости растворения <i>in vitro</i> нифедипина промышленных фармакологических форм и экспериментальных внутреннего потербления	129
Е. Бордаш, Екатерина Андронеску, П. Петку, А. Зеик — Действие Регопара, администрированный в виде таблеток при агрессивным циррозным экспериментальным гепатите	139
Г. Л. Раду, Александра Нягу, Мария Калояну, Джеорджета Кэлин — Аналитическое изучение колагинов фармакологического потребления	145
Лучия Мургу, Д. Добреску, В. Стойческу, К. Ониску, Лиана Марин — Фармакодинамические исследования некоторых веществ, синтезированных серии дериватов феноксиацетной кислоты (2 заметка)	151
Анишоара Хришку, Урсула Стэнеску, А. Ионеску, Екатерина Гечи-Малом — Экспериментальное исследование психотропной деятельности экстрактивной фракции, полученной из Хиперичи херба	157
И. Бан, С. Е. Леукуца, К. Полиничану — Формулирование жевачных таблеток с ацетилсалициловой кислотой и аскорбиновой кислотой	167
С. Е. Леукуца, Луминица Влад-Симити, А. Мокан, С. Бугариу, Е. Фэгэрэшан — Биодисциплина нифедипина администрированный в виде суппозиторий	175
Елена Бэдэу, Иоана Шарамет — Новые арилтиоацетариллиды	183
Аурелия Кристя, Лилиана Дрэгич — Этиофармакодинамические исследования. 2 заметка. Фармакодинамические экспериментальные исследования по породе Полигонум авикуларе	189

Рефераты

Рецензии

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

S. E. Leucuța — Studiul vitezei de dizolvare in vitro a nifedipinei din forme farmaceutice industriale și experimentale de uz intern	129
E. Bordăș, Ecaterina Andronescu, P. Petcu, A. Zeic — Acțiunea Regoparului administrat sub formă de comprimate în hepatita agresivă cirogenă experimentală	139
G. L. Radu, Alexandra Neagu, Maria Caloianu, Georgeta Călin — Studiul analitic al colagenilor de uz farmaceutic	145
Lucia Murgu, D. Dobrescu, V. Stoicescu, C. Oniscu, Liliana Marin — Cercetări farmacodinamice ale unor substanțe nou sintetizate din seria derivaților de acid fenoxiacetic (Nota II)	151
Anișoara Hrișcu, Ursula Stănescu, A. Ionescu, Ecaterina Geczi-Malom — Cercetarea experimentală a activității psihotrope a unei fracțiuni extractive obținute din Hyperici herba	157
I. Ban, S. E. Leucuța, G. Polinicencu — Formularea unor comprimate de mestecat cu acid acetilsalicilic și acid ascorbic	167
S. E. Leucuța, Luminița Vlad-Simiti, A. Mocan, S. Bugnariu, E. Făgărășan — Biodisponibilitatea nifedipinei administrate sub formă de supozitoare	175
Elena Bădău, Ioana Șaramet — Noi ariltioacetarilide	183
Aurelia Cristea, Liliana Drăghici — Cercetări etiofarmacodinamice. Nota II. Cercetări farmacodinamice experimentale asupra speciei Polygonum aviculare L.	189

Referate

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA — sectorul Export-import presă P.-O. Box 12-201 Telex 10376, București, Calea Griviței nr. 64-66”.

EDITURA MEDICALA



I. P. Informația c. 1277

Lei 10

E 2159

GYO

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

R

1990 - 07 - 26

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil :

prof. D. GR. CONSTANTINESCU

Redactor responsabil adjunt :

prof. V. STĂNESCU

Secretari responsabili de redacție :

conf. VASILICA ANTONESCU

prof. ȘT. TAMAȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRAU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OTELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), farm. NICULINA POPA, conf. E. PUȘCARU, conf. N. TUCHEL, farm. R. VASILIEV.

4

OCTOMBRIE — DECEMBRIE 1989

CONTENTS

Page

Original studies. Experimental research

D. Oțeleanu, Gh. Zuchi, Maria-Agnes Dimitriu — <i>Synthesis of azomethines: para-dimethylaminobenzyliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazoles. Note I</i>	193
S. E. Leucuța, Luminița Vida Simiti, Mirela Gherman Căprioară, E. Făgărășan, A. Mocan, Steluța Bugnariu, M. Manasia, N. Olinic, R. Vlaicu — <i>Pharmacokinetics and bioavailability of nifedipin following intravenous and oral bolus administration in humans</i>	199
S. E. Leucuța, Luminița Vida-Simiti, E. Făgărășan, A. Mocan, S. Bugnariu, N. Olinic, R. Vlaicu — <i>Influence of formulation on bioavailability of nifedipin given as sublingual lozenges</i>	207
Adriana Popovici, Gabriela Suci, B. Tökes, I. Papp — <i>A study on the interaction of pectines with ancillary substances and some active substances</i>	217
Adriana Popovici, I. Papp, Manuela Cosma, Liana Mera — <i>A study of possibilities to achieve new medicinal drugs based on magnesium salts</i>	223
Elisabeta Racz-Kotilla, G. Racz, Maria T. Dogaru — <i>The saline diuresis induced by administration of leaves and flowers of Echinacea purpurea (L.) Moench</i>	231
E. Bordas, Ecaterina Andronescu — <i>The effects of „Regopar“ in the experimentally-induced gastric ulcers in white rats</i>	237
Aurelia Cristea, Liliana Drăghici, Viorica Istudor — <i>Phytopharmaceutical studies. Note III. Experimental pharmacodynamic studies on Senecio barbarifolius L.</i>	243
Elena Bădău, Ioana Saramat — <i>New aryl-thioaryl-thioacetoneides</i>	247

Summaries of the journal for 1989

Reviews

Surveys

1990 JUL 1 01
UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ
A SOCIETĂȚII
DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8-10, Sectorul I - Telefon 13.89.73 - 14.10.71

VOLUMUL XXXVII OCTOMBRIE 4 DECEMBRIE 1989

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Sinteza unor azometine : para-dimetilaminobenziliden- 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli. Nota I

D. Oțeleanu, Gh. Zuchi, Maria-Agnes Dimitriu

Disciplina de industria medicamentelor, Facultatea
de stomatologie și farmacie, I.M.F., București

REZUMAT Prin reacția de condensare dintre 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli și para-dimetilaminobenzaldehidă, raport molar 1/1, s-au obținut 11 compuși, necitați în literatura de specialitate, din seria para-dimetilaminobenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli.

Structura acestor produși a fost verificată prin analiza cantitativă a elementelor și confirmată de spectrografia în IR și UV.

Thiazolum
Sinteză

În cadrul studiului pe care l-am întreprins în această clasă de compuși, s-au folosit în reacția de condensare aldehide aromatice cu diferiți substituenți, ca de exemplu : o,m,p-hidroxibenzaldehida (1-3), m,p-nitrobenzaldehida (4, 5), pentru a se stabili o corelație între structura chimică și activitatea biologică a azometinelor rezultate.

Aceste cercetări au fost extinse și asupra unei noi serii de produși cu formulă generală redată în fig. 1, rezultați din condensarea para-dimentilaminobenzaldehidei cu 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli.

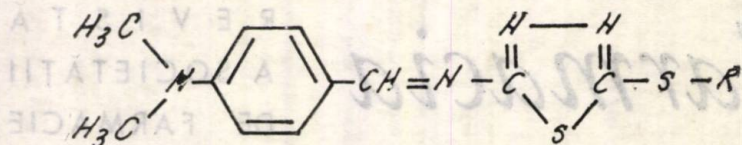


Fig. 1

Am avut în vedere și atenția mereu crescândă acordată heterociclu-lui 1,3,4-tiadiazolic, diferiți autori sintetizând în ultimul timp o serie de substanțe în structura cărora intră acest nucleu, cu proprietăți hipoglicemice (6—9), antiinflamatoare (10), antibacteriană (11—13) etc.

Astfel, T. Hatsunori și colab. (14, 15) obțin produși (fig. 2) care prezintă un efect de antagonizare a receptorilor H_2 -histamină, compara-

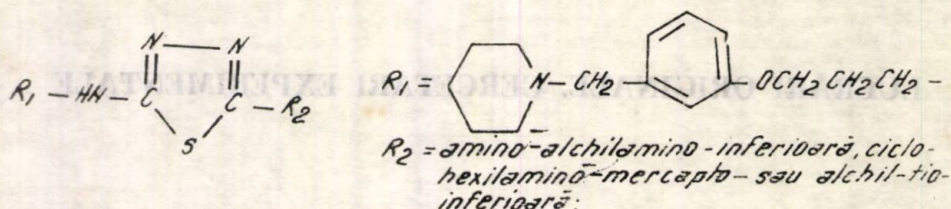


Fig. 2

bil cu cimetidina și ranitidina, în ceea ce privește activitatea de inhibi-ție a secreției gastrice. Cu aceeași acțiune au fost preparate de cerce-tătorii Schickaneder H. și colab. (16) unele substanțe cu structura redată în fig. 3

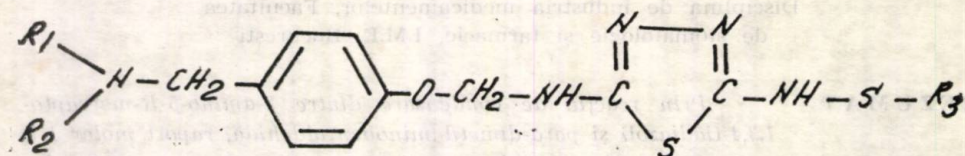
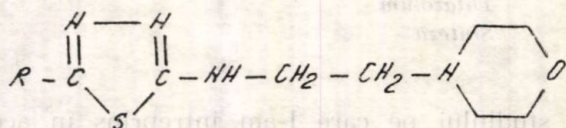


Fig. 3

Alți cercetători (17) prezintă unii derivați ai nucleului 1,3,4-tiadiazolic ca având activitate asupra sistemului nervos central (fig. 4).

De asemenea, unele date recente din literatură (18—25) semna-



R = alchili cu 1-5 atomi de carbon, cicloalchili cu 5-6 atomi de carbon, fenil ca atare sau avind atomi de clor.

Fig. 4

lează numeroase clase de compuși avînd ca suport nucleul tiadiazolic, cu acțiune fungicidă și ierbicidă.

Pe de altă parte, au fost sintetizate o serie de baze Schiff folosite ca agenți de complexare a cationilor. T. Berdan și colab. (26) au studiat complecși cu Co^{2+} cu azometina de forma redată în fig. 5, obținută prin tratarea aldehidei salicilice cu amoniac și formaldehidă.

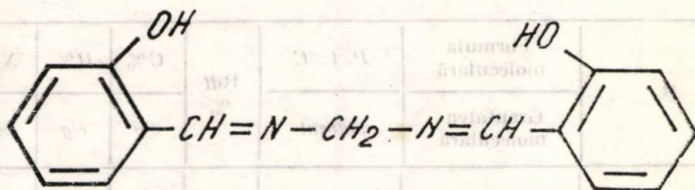


Fig. 5

Numeroase alte lucrări (27—37) acordă o deosebită importanță azometinelor complexate cu Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , formînd chelați colorați cu diverse utilizări.

În continuare, prezentăm în tabelul I noii compuși sintetizați, care nu au fost găsiți în literatura de specialitate pe care am avut posibilitatea să o consultăm.

Noii produși au fost caracterizați prin determinări cantitative ale elementelor, rezultatele încadrîndu-se în limita erorilor admise.

Confirmarea structurii, dedusă prin sinteză, s-a efectuat prin analiza spectrală în I.R., U.V. și vizibil, datele obținute urmînd a fi prezentate în nota a II-a.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

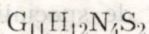
Sinteza 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor a fost făcută după metodele indicate în lucrările noastre anterioare (38), iar para-dimetilaminobenzaldehida corespunde datelor din literatură (p.t. 72—73°).
para-dimetilaminobenziliden-2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazolul

În 1,35 g (0,01 moli) 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol dizolvat în 40 ml metanol absolut, se adaugă sub agitare la reflux, picătură cu picătură 1,50 g (0,01 moli) p-dimetilaminobenzaldehidă în 20 ml metanol absolut.

Soluția se încălzește la reflux două ore, în aceleași condiții, după care se lasă în repaus 24 de ore la temperatura camerei.

Precipită un produs galben deschis care, după filtrare și uscare, se recrystalizează din acetonă.

Rezultă 2,60 g (Rat. 96,90%) pulbere cristalină, galben-portocalie, cu p.t. 240—241°, insolubilă în apă, solubilă în apă la cald, metanol, etanol, acetonă, ciclohexanol, ciclohexanonă, dimetilformamidă, propilen-glicol, toluen, dimetilsulfoxid.

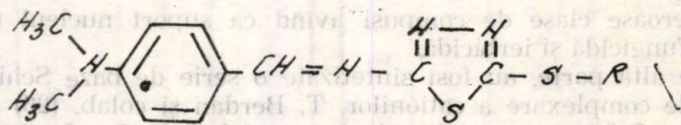


Greutatea moleculară = 264,38

C% calc : 49,97 ; H% calc : 4,57 ; N% calc : 21,19 ; S% calc : 24,25

Găsit : 49,50 găsit : 4,70 găsit : 21,30 găsit : 24,00

Ceilalți compuși au fost sintetizați urmînd aceeași metodă, cu schimbarea numai a intermediarului 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol și cu randamente cuprinse între 99—86%.



Tabelul I

Nr. crt.	R	Formula moleculară	P. l. °C	Rdt %	C%	H%	N%	S%
		Greutatea moleculară	Solvent		c/g	c/g	c/g	c/g
1	-H	$C_{11}H_{12}N_4S_2$ 264,38	240-1 Acetonă	96,90	49,97 49,50	4,57 4,70	21,19 21,30	24,25 24,00
2	-CH ₃	$C_{12}H_{14}N_4S_2$ 278,40	156-7 Toluen	96,81	51,77 51,85	5,06 5,12	20,12 20,00	23,03 22,95
3	C ₂ H ₅	$C_{13}H_{16}N_4S_2$ 292,41	134-5 Toluen	99,81	53,39 52,90	5,51 4,92	19,16 19,35	21,93 21,40
4	-nC ₃ H ₇	$C_{14}H_{18}N_4S_2$ 306,46	113-4 Toluen	98,04	54,86 54,70	5,92 5,40	18,28 18,20	20,90 20,70
5	-i.C ₃ H ₇	$C_{14}H_{18}N_4S_2$ 306,42	144-5 Toluen	98,04	54,86 54,10	5,92 6,80	18,28 18,10	20,90 20,50
6	-nC ₄ H ₉	$C_{15}H_{20}N_4S_2$ 320,48	121-2 Toluen	98,24	56,21 57,00	6,29 5,70	17,48 17,20	20,01 20,15
7	-i.C ₄ H ₉	$C_{15}H_{20}N_4S_2$ 320,48	139-40 Toluen	98,86	56,21 56,80	6,29 6,00	17,48 17,48	20,01 20,10
8	-terf. C ₄ H ₉	$C_{15}H_{20}N_4S_2$ 320,48	245-desc. Etanol ab.	99,16	56,21 56,90	6,29 5,90	17,48 17,10	20,01 20,15
9	-nC ₅ H ₁₁	$C_{16}H_{22}N_4S_2$ 334,50	140 Toluen	86,61	57,46 57,10	6,62 7,02	16,75 16,50	19,17 19,40
10	-i.C ₅ H ₁₁	$C_{16}H_{22}N_4S_2$ 334,50	125-6 Toluen	91,17	57,46 56,95	6,62 6,89	16,75 16,45	19,17 19,30
11	-CH ₂ -C ₆ H ₅	$C_{18}H_{18}N_4S_2$ 354,50	135-6 Toluen	97,97	60,98 60,38	5,11 5,30	15,80 15,60	18,08 17,90

CONCLUZII

Au fost sintetizați 11 compuși necitați în literatura de specialitate, din seria para-dimetilaminobenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli, prin reacția de condensare dintre 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli și aldehida para-dimetilaminobenzoică.

Structura noilor compuși a fost verificată prin analiza cantitativă a elementelor și confirmată prin spectrografia în I.R., U.V., și vizibil, datele obținute urmînd a fi prezentate în nota a II-a.

BIBLIOGRAFIE

1. OȚELEANU D., ZUCHI GH., DIMITRIU MARIA-AGNES — Farmacia (Buc.), 1984, 32, 3, 137.
2. OȚELEANU D., ZUCHI GH., DIMITRIU MARIA-AGNES — Farmacia (Buc.), 1985, 33, 4, 193.
3. OȚELEANU D., ZUCHI GH., DIMITRIU MARIA-AGNES — Farmacia (Buc.), 1986, 34, 4, 193.
4. OȚELEANU D., ZUCHI GH., DIMITRIU MARIA-AGNES — Farmacia (Buc.), 1987, 35, 4, 193.
5. OȚELEANU D., ZUCHI GH., DIMITRIU MARIA-AGNES — Farmacia (Buc.), 1988, 36, 3, 129.
6. OȚELEANU D., DIMITRIU MARIA-AGNES — Farmacia (Buc.), 1976, 24, 2, 83.
7. SHAME EL-DINE SHA, NAZZA A. A. B. — J. Drug. Res., 1974, 6(3), 202 ; C.A. 1975, 83, 131514 g.
8. OUJ A. A., ABOU EL KERDARY M. — J. Pharm. Sci., 1980, 21, 3—4, 189.
9. VORONINA P. A. — Fiziol. Akt. Veshch., 1982, 14, 66 ; C.A. 1983, 99, 88135 u.
10. * * * — Arch. Pharm. (Weinheim), 1983, 316, 6, 493 ; C.A. 1983, 99, 88124 w.
11. MISSA HEMANT K. — Arch. Pharm. (Weinheim), 1983, 316, 6, 487 ; C.A. 1983, 99, 88123 v.
12. NAIK H., NAIK S. K. — Indian chem. Soc., 1983, 60, 7, 674 ; C.A. 1984, 100, 139011 f.
13. SHAME EL-DINE SHA, JAWARD F. H., MAHMOUD N. F. — Pharmazie, 1984, 2, 101.
14. HATSUNORI T., YOSHIHIRO T., TOSHIO K. și colab. — Brevet francez 2.552.433, 1985.
15. HATSUNORI T., YOSHIHIRO T., TOSHIO K. și colab. — Brevet R.F.G., 3.426.533, 1988.
16. SCHICKANEDER H., ECKENTAL H. și colab. — Brevet R.F.G., 3.513.184, 1986.
17. CAMILLE G. W., ROGER B., WORMS P. — Brevet francez, 2.572.074, 1986.
18. FÖRSTER H., DIEHR H. J. și colab. — Brevet R.F.G., 3.400.168, 1985.
19. JARER E. A. și colab. — Brevet R.D.G., 229.406, 1985.
20. JARER E. A. și colab. — Brevet R.D.G., 229.405, 1985.
21. * * * — Brevet R.D.G., 241—740, 1986.
22. * * * — Brevet R.D.G., 232.274, 1986.
23. * * * — Brevet R.D.G., 231—792, 1986.
24. * * * — Brevet S.U.A., 4.731.105, 1986.
25. * * * — Brevet R.D.G., 250.316, 1987.
26. BERDAN I., CAȘCAVAL AL., SCORȚEANU A. — Rev. Roum. Chim., 1988, 33, 4, 419.
27. CAPITÂN F., SALINAS F., CAPITÂN-VELLVEY L. F. — Bull. Soc. Chim. France, 1979, 1—2, 35.
28. CAPITÂN F. și colab. — Bull. Soc. Chim. France, 1979, 1—2, 185.
29. CAPITÂN F. și colab. — Polyhedron, 1983, 2, 1147.
30. CAPITÂN F. și colab. — Quim. Anal., 1985, 4, 177.
31. CAPITÂN F. și colab. — Rev. Roum. Chim., 1986, 9—10, 897.
32. CAPITÂN F. și colab. — Rev. Roum. Chim., 1987, 32, 2, 151.
33. GLATT H. H., GARRY M. F., CSUNDERLIK C. și colab. — Rev. Roum. Chim., 1985, 30, 2, 125.
34. GLATT H. H. și colab. (II) — Rev. Roum. Chim., 1986, 31, 3, 273.
35. BACALOGLU R., GLATT H. H., BARRY M. F. și colab. — Rev. Roum. Chim., 1986, 31, 3, 283.
36. THAKER B. T., THAKER B. P. — Rev. Roum. Chim., 1986, 31, 5, 529.
37. BADIGER B. M. și colab. — Rev. Roum. Chim., 1986, 31, 9—10, 849.
38. OȚELEANU D. — Farmacia (Buc.), 1972, 20, 9, 525.

Articol intrat în redacție la 23.III.1989.

Indicele de clasificare : 615.778.24

SUMMARY

D. Oteleanu, Gh. Zuchi, Maria-Agnes Dimitriu — SYNTHESIS OF AZOMETHINES: PARA-DIMETHYLAMINOBENZILIDEN-2-AMINO-5-R-MERCAPTO-1,3,4-THIAZOLE. NOTE I

Eleven compounds were obtained, not mentioned in the specialized literature before, by condensation reactions between 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazoles, and para-dimethylaminobenzaldehyde, with a molar ratio of 1/1. All were from the para-dimethylaminobenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazoles. The structure of these products was verified by quantitative analysis of elements, and further confirmed by IR, and UV spectrography.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Г. Зучи, Мария-Агнес Димитриу — СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ АЗОМЕТИН: ПАРА-ДИМЕТИЛ-АМИНОБЕНЗИЛИДЕН-2-АМИНО-5-Р-МЕРКАПТО-1, 3, 4-ТИАДИАЗОЛОВ. ЗАМЕТКА I

С помощью реакции конденсирования между 2-амино-5-Р-меркапто-1, 3, 4-тиадиазолов и пара-диметиламинобензальдегиды, молярное отношение 1/1, получились 11 соединения, не указанные в литературе по специальности, из ряда пара-диметиламинобензилден-2-амино-5-Р-меркапто-1, 3, 4-тиадиазолов.

Структура этих проверялась количественным анализом элементов и подтверждалась спектрографию в ИК и УФ.

Farmacocinetica și biodisponibilitatea nifedipinei după administrarea unor doze unice intravenos și oral la subiecți umani

S. E. Leucuța, Luminița Vida Simiți, Mirela Gherman Căprioară,
E. Făgărășan *, A. Mocan **, Steluța Bugnariu **, M. Manasia *,
N. Olinic *, R. Vlaicu *

REZUMAT

S-a cercetat farmacocinetica nifedipinei după administrarea unor doze unice de 5 mg intravenos prin perfuzare timp de 30 de minute precum și a unor doze unice orale de 20 mg sub forma drajeurilor Nifedipin (Terapia). S-a urmărit eficiența unor scheme de administrare a dozelor repetate de nifedipină privind nivelul seric terapeutic. Testările s-au efectuat pe voluntari sănătoși. Nifedipina s-a determinat în ser printr-o metodă gaz-cromatografică. Farmacocinetica nifedipinei este descrisă corespunzător de modelul farmacocinetic bicompartimentat. Eliminarea din organism se face rapid, $t_1 = 1,3$ ore, $Cl_{tot} = 508$ ml/min. Absorb-

ția nifedipinei din drajeuri se face rapid, $t_{\frac{1}{2} \text{ absorbție}} = 8$ minute, $C_{max} = 194$ ng/ml, iar biodisponibilitatea absolută este de

aproximativ 50% față de doza administrată intravenos. Micșorarea biodisponibilității se datorează efectului primului pasaj hepatic. Administrarea de doze repetate de trei ori pe zi câte 20 mg conduce la realizarea echilibrului staționar în prima zi de tratament, cu nivele medicamentoase în ser mai mari de 10–15 ng/ml pe toată durata tratamentului. Proprietățile biofarmaceutice ale drajeurilor Nifedipin sînt corespunzătoare. Schemele de tratament vor ține seama și de natura și gravitatea afecțiunii tratate.

Blocanți ai calciului

Farmacocinetică

Experiențe pe om

Nifedipina este un reprezentant al antagoniștilor calciului utilizat în tratamentul afecțiunilor coronariene și al hipertensiunii (1–3). Studiile asupra farmacocineticii sale sînt relativ puține la număr. Dificultatea măsurării unor concentrații plasmatice reduse este însoțită și de stabilitatea redusă a nifedipinei la lumină (4).

Într-un număr de publicații privind farmacocinetica nifedipinei, s-a stabilit că, după administrarea intravenoasă la subiecți sănătoși, evoluția concentrațiilor medicamentoase plasmatice este descrisă în mod

* Institutul de Medicină și Farmacie.

** Institutul de Igienă și Sănătate Publică, Cluj-Napoca.

corespunzător de modelul farmacocinetic deschis bicompartimentat. Timpul de înjumătățire al eliminării a fost variabil, între 1,3—1,9 ore (5—9), dar s-au semnalat și valori de 10 ore (6). Clearance-ul plasmatic total este de 27—47 litri/oră, iar volumul de distribuție în starea staționară variază între 0,62 și 1,12 litri/kg. Absorbția dozei unice administrată *per os* este aproape completă (10). Totuși, biodisponibilitatea sistemică după o doză unică pe cale orală este doar de 45—60% ca urmare a eliminării presistemice la prima trecere prin ficat (2). Nifedipina este aproape complet metabolizată în organism, 70—80% din doză fiind eliminată pe cale renală sub formă de metaboliți solubili în apă, restul eliminându-se în fecale, tot sub formă metabolizată. Metaboliții sînt lipsiți de acțiune farmacologică (6).

În această lucrare s-a cercetat farmacocinetica nifedipinei administrată în doză unică intravenos sub formă de amestec perfuzabil, precum și biodisponibilitatea absolută după administrarea unei doze unice *per os* a preparatului indigen sub formă de drajeuri. Lucrarea face parte din cercetările noastre experimentale privitoare la studiul biofarmaceutic al medicamentelor (11) și are ca obiectiv optimizarea terapiei medicamentoase a nifedipinei pe principii farmacocinetice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Material. Nifedipina, substanță medicamentoasă și drajeuri cu 10 mg (Nifedipina) au fost obținute de la Întreprinderea de medicamente Terapie, Cluj-Napoca. Reactivii utilizați au fost de puritate analitică. Soluția injectabilă s-a preparat prin dizolvarea nifedipinei în concentrație de 0,25% într-un amestec de cosolvenți.

Subiecții. În studiu au participat zece voluntari sănătoși, în vîrstă de 22—45 de ani, cu greutate corporală între 52 și 70 kg (media 60,8). Voluntarii nu au avut în antecedente afecțiuni cardiace, hepatice, renale sau gastrointestinale. Analizele de laborator au arătat valori normale (examenul urinii, hemoleucograma, probe biochimice sanguine, electrocardiograma).

Protocolul administrării medicamentelor. S-au administrat două tratamente unui prim lot de cinci voluntari, la interval de o săptămînă, fiecare subiect primind cîte o doză unică de 5 mg nifedipină intravenos și 20 mg nifedipină *per os* (două drajeuri a cîte 10 mg). Celui de al doilea lot alcătuit din cinci voluntari i s-a rezervat un tratament cu doze repetate, fiecare subiect primind cîte 20 mg nifedipină (două drajeuri a cîte 10 mg) de trei ori pe zi, la orele 8, 14 și 20, pe o durată de patru zile. Soluția injectabilă s-a administrat în amestec cu 100 ml glucoză 5%, în cantitate de 2 ml conținînd 5 mg nifedipină, sub formă de perfuzie intravenoasă pe o durată de 30 de minute. Drajeurile s-au administrat *à jeun* cu cîte 150 ml apă. În tratamentul cu doză unică, subiecții au avut voie să mănînce numai după 2 ore de la administrarea dozei. S-au prelevat probe de sînge. În tratamentul cu doză unică intravenos, recoltările s-au făcut după terminarea perfuzării, la 5; 10; 20; 30; 60 de minute; 2; 3; 4; 5 și 6 ore. În tratamentul cu doză unică oral recoltările s-au făcut la 15; 30; 45 și 60 minute; 2; 3; 4; 6; 8; 10 și 12 ore după administrarea dozei. În tratamentul cu doze repetate recoltările s-au făcut dimineața înaintea administrării dozei, precum și după administrarea dozelor zilnice, la una sau două ore.

Probele de sînge s-au protejat față de lumină. S-a separat aerul care s-a păstrat la congelator pînă la determinarea cantitativă a nifedipinei.

DETERMINAREA CANTITATIVĂ A NIFEDIPINEI ÎN SER

S-a procedat conform unei metode gazcromatografice descrise în literatură (4). Extracția nifedipinei s-a făcut din 0,5 ml ser într-o eprubetă de centrifugă care conținea 0,5 ml tampon fosfat cu $\text{pH} = 7,2$ și 0,5 ml benzen conținînd 100 ng/ml griseofulvină utilizată ca standard intern. După agitare și centrifugare s-au separat din faza organică 3 μl care s-au injectat în gazcromatograf prevăzut cu detector cu captură de electroni (Carlo Erba). Coloana (100 cm $\times$ 3,2 d.i.) a fost umplută cu 50% OV-7 Gas Chrom Q de 80—100 mesh; temperatura coloanei: 270°C; temperatura detectorului: 310°C; debitul gazului (azot): 60 ml/min. Sensibilitatea metodei: 2—5 ng/ml.

Analiza farmacocinetică. Din valorile experimentale ale concentrațiilor serice ale nifedipinei în timp, s-au alcătuit profilurile individuale stabilite prin calcul, utilizînd modelul farmacocinetic monocompartimentat și bicompartimentat (12). Acestea au servit la calcularea parametrilor farmacocinetici. Calculul matematic s-a efectuat cu un calculator numeric Robotron KSR 4100 (R.D.G.). Aria de sub curba concentrațiilor serice în timp (ASC) s-a calculat prin metoda trapezelor (12). Valorile concentrațiilor maxime, $C_{\max}$, și a timpului necesar realizării acestora, $t_{\max}$, s-au notat prin observarea profilurilor individuale ale concentrațiilor serice ale nifedipinei. Biodisponibilitatea absolută s-a calculat astfel:

$$\text{BD} = \frac{\text{ASC}_{\text{oral}} \cdot \text{Doza}_{\text{i.v.}}}{\text{ASC}_{\text{i.v.}} \cdot \text{Doza}_{\text{oral}}} \cdot 100$$

Timpul de înjumătățire biologică, $t_{1/2}$, s-a calculat cu ecuația: $t_{1/2} =$

$0,693/\beta$, unde β este constanta vitezei de eliminare calculată din curba semilogaritmică a concentrațiilor serice în timp, calculată prin regresie liniară cu metoda celor mai mici pătrate. Clearance-ul total al nifedipinei s-a calculat cu ecuația:

$$\text{Cl}_{\text{tot}} = \frac{\text{Doza}_{\text{i.v.}}}{\text{ASC}}$$

Volumul de distribuție al compartimentului central V_c , și volumul de distribuție în stare staționară, V_{ss} , s-au calculat cu ecuațiile:

$$V_c = \frac{\text{Doza}}{A + B}; \quad V_{ss} = \frac{\text{Doza}_{\text{i.v.}} \cdot \left(\frac{A}{\alpha^2} + \frac{B}{\beta^2} \right)}{\text{ASC}^2}$$

unde A și B sînt intercepțe la ordonată, α și β sînt constante de viteză pentru faza de distribuție respectiv de eliminare (12).

Analiza statistică. S-a calculat intervalul de încredere pentru valorile medii ale concentrațiilor serice ale nifedipinei, precum și valorile

medii și intervalul de încredere al parametrilor farmacocinetici ai nifedipinei, utilizând testul *t* Student pentru un prag de probabilitate de 90%.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În figura 1 sint redată curbele concentrațiilor serice ale nifedipinei după administrarea unor doze unice intravenos la voluntari. Valorile individuale pot fi reproduse prin modelare cu ajutorul modelului farmacocinetic deschis bicompartimentat. În tabelul I sint redați parametrii farmacocinetici calculați.

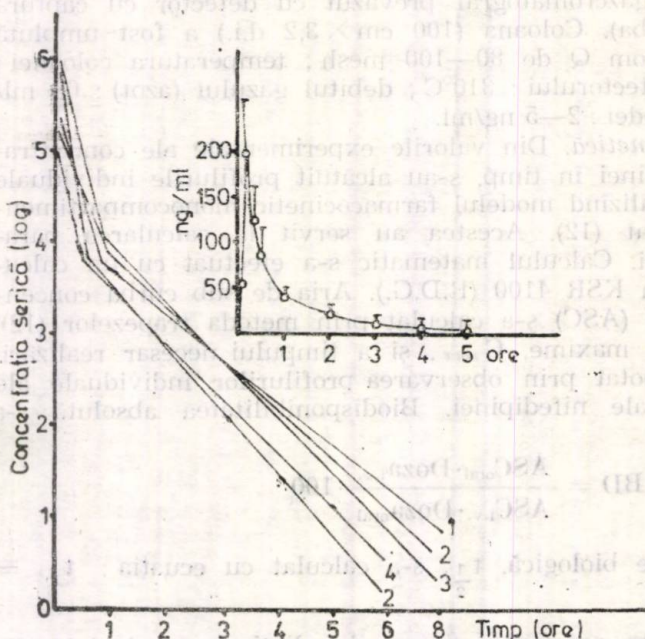


Fig. 1 — Curbele concentrațiilor medicamentoase în ser ale nifedipinei după administrarea unor doze unice de 5 mg intravenos prin perfuzare la voluntari sănătoși (grafic semilogaritm). Sint reprezentate și valorile concentrațiilor medii $\pm$ intervalul de încredere, în grafic cartezian.

Tabelul I

Valorile individuale și medii ($\pm$ intervalul de încredere) ale parametrilor farmacocinetici ai nifedipinei după administrarea unei doze unice de 5 mg intravenos la voluntari sănătoși

Parametrul farmacocinetic	Valorile individuale la subiecți					Valoare medie ($\pm$ interval de încredere)
	1	2	3	4	5	
A (ng/ml)	111,9	647,7	127,3	383,1	380,5	329 (202)
B (ng/ml)	61,9	66,7	79,1	69,7	91,5	73 (22)
α (ore ⁻¹)	6,147	8,503	2,446	6,430	2,987	5,28 (0,87)
β (ore ⁻¹)	0,610	0,612	0,544	0,494	0,419	0,529 (0,09)
$t_{1/2}$ (ore)	1,135	1,136	1,275	1,402	1,653	1,310 (0,3)
ASC ⁰⁰ (ng oră ml ⁻¹)	110	137	185	176	252	171 (65)
V ₀ (l/kg)	0,41	0,11	0,4	0,19	0,2	0,262 (0,06)
V _{ss} (l/kg)	1,0	0,78	0,69	0,82	0,85	0,828 (0,33)
Cl _{tot} (ml/min)	649	570	450	489	381	507,8 (122)
Greutatea corporală (kg)	70	64	60	58	52	60,8 (16)

Se constată că după administrarea dozei unice intravenos concentrația nifedipinei scade într-o manieră bifazică, în conformitate cu ecuația: $C = A.e^{-\alpha t} + B.e^{-\beta t}$. Faza de distribuție este rapidă, din constanta de viteză α se calculează timpul de înjumătățire al distribuției de 8 minute. Faza finală a eliminării este caracterizată de constanta de viteză β din care se calculează timpul de înjumătățire biologică a nifedipinei de 1,31 ore. Această valoare concordă cu datele din literatură (5—9). Clearance-ul nifedipinei din organism este de 508 ml/min; Volumul de distribuție în starea staționară este de 0,83 litri/kg, iar volumul de distribuție al compartimentului central este de 0,26 litri/kg. Aceste valori experimentale sînt apropiate de cele obținute de alți autori (6, 13).

În figura 2 sînt redată curbele concentrațiilor serice ale nifedipinei după administrarea unor doze unice de 20 mg pe cale orală la voluntari, iar în tabelul II sînt redați parametrii biofarmaceutici calculați.

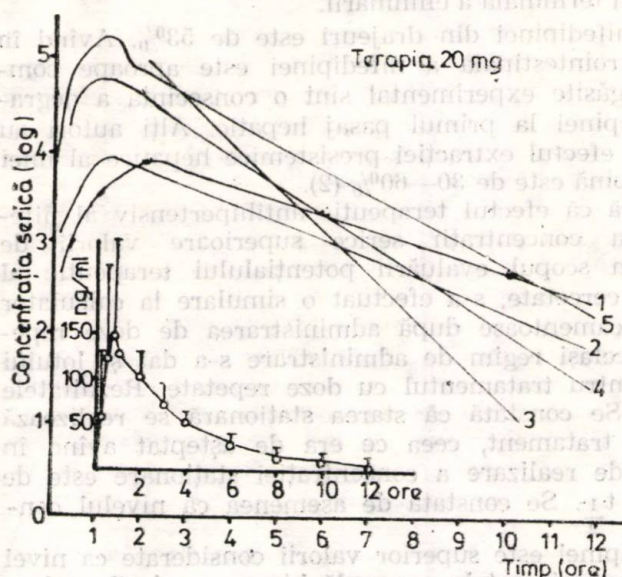


Fig. 2 — Curbele concentrațiilor nifedipinei în ser după administrarea unei doze unice de 20 mg (2 drajeuri Nifedipin, Terapie) la voluntari, pe cale orală (grafic semilogaritm). Sînt inserate și valorile medii $\pm 1/2$ intervalul de încredere în grafic cartezian.

Tabelul II

Valorile individuale și medii ($\pm$ intervalul de încredere) ale parametrilor biofarmaceutici a nifedipinei după administrarea unei doze unice oral de 20 mg nifedipină (Terapie) drajeuri, la voluntari sănătoși

Parametrul biofarmaceutic	Valorile individuale la subiecții					Valoarea medie ($\pm$ intervalul de încredere)
	1	2	3	4	5	
$t_{latentă}$ (ore)	0,615	0,210	0,100	0,195	0,160	0,230 (0,151)
k_a (ore ⁻¹)	2,813	3,821	2,783	2,468	1,943	2,764 (0,47)
β (ore ⁻¹)	0,261	0,236	0,472	0,331	0,319	0,324 (0,06)
$t_{1/2}$ (ore)	2,66	2,93	1,47	2,09	2,17	2,269 (0,38)
t_{max} (ore)	2	1	0,75	1	1	1,15 (0,33)
C_{max} (ng/ml)	90	50	540	120	240	194 (103)
ASC_{0-12} (ng.h.ml ⁻¹)	430	226	450	460	640	365 (74)

lați. Se constată că absorbția substanței medicamentoase este precedată de o perioadă de latență $t_{lat} = 0,23$ ore corespunzătoare timpului de dezagregare a drajeurilor și difuziei nifedipinei, după dizolvare, în lumenul gastrointestinal, pînă la mucoasa absorbantă. Absorbția nifedipinei se face rapid, maximul concentrațiilor serice se atinge după 1,15 ore cînd se realizează o valoare medie de 194 $\mu\text{g/ml}$. Constanta vitezei de absorbție, k_a , permite calcularea timpului de înjumătățire a absorbției care este de 0,25 ore, ceea ce arată că fenomenul se va termina practic în aproximativ 1,25 ore, o perioadă de cinci ori mai mare (12). Din porțiunea terminală a curbei de eliminare s-a calculat constanta de viteză care a permis calcularea timpului de înjumătățire biologică de 2,27 ore. Această valoare este mai mare decît cea găsită după administrarea intravenoasă, fără ca diferența să fie semnificativă. Rezultate asemănătoare s-au găsit și de alți autori, probabil ca urmare a influenței formei farmaceutice precum și a duratei prea mici în care s-au recoltat probele de sînge în faza terminală a eliminării.

Biodisponibilitatea nifedipinei din drajeuri este de 53%. Avînd în vedere că absorbția gastrointestinală a nifedipinei este aproape completă, valorile mai mici găsite experimental sînt o consecință a degradării metabolice a nifedipinei la primul pasaj hepatic. Alți autori au constatat de asemenea că efectul extracției presistemice hepatice al unei doze unice orale de nifedipină este de 30—60% (2).

Unii autori consideră că efectul terapeutic antihipertensiv al nifedipinei se manifestă la concentrații serice superioare valorii de 10—15 ng/ml (7, 14). În scopul evaluării potențialului terapeutic al drajeurilor de nifedipină cercetate, s-a efectuat o simulare la calculator a nivelurilor serice medicamentoase după administrarea de doze repetate de trei ori pe zi. Același regim de administrare s-a dat și lotului de subiecți selecționat pentru tratamentul cu doze repetate. Rezultatele sînt redată în figura 3. Se constată că starea staționară se realizează practic din prima zi de tratament, ceea ce era de așteptat avînd în vedere faptul că timpul de realizare a concentrației staționare este de cinci ori mai mare decît $t_{1/2}$. Se constată de asemenea că nivelul con-

centrațiilor serice a nifedipinei este superior valorii considerate ca nivel minim eficient. Valorile experimentale concordă bine cu valorile calculate. Aceste constatări dovedesc posibilitatea prevederii nivelelor serice cu ajutorul parametrilor biofarmaceutici și totodată faptul că proprietățile biofarmaceutice ale preparatului farmaceutic și scheme de administrare efectuată sînt corespunzătoare. Administrarea unui regim de administrare de trei ori pe zi a unor doze de 10 mg nifedipină conduce la nivelele serice calculate redată în figura 4. Starea de echilibru staționară se realizează în prima zi de tratament, dar într-o anumită perioadă a zilei de tratament (aproximativ 4—6 ore) nivelul medicamentos din ser scade sub valoarea considerată eficientă. Dependent de natura afecțiunii tratate acest fapt poate avea sau nu o semnificație clinică.

În *concluzie*, farmacocinetica nifedipinei după administrarea unei doze unice intravenos poate fi descrisă cu modelul farmacocinetic deschis bicompartimentat. Eliminarea nifedipinei din organism se face rapid ($t_{1/2} = 1—2$ ore, $\text{Cl}_{tot} = 508 \text{ ml/min.}$). Biodisponibilitatea nifedipinei din drajeurile de nifedipină (Terapia, Cluj-Napoca) este de

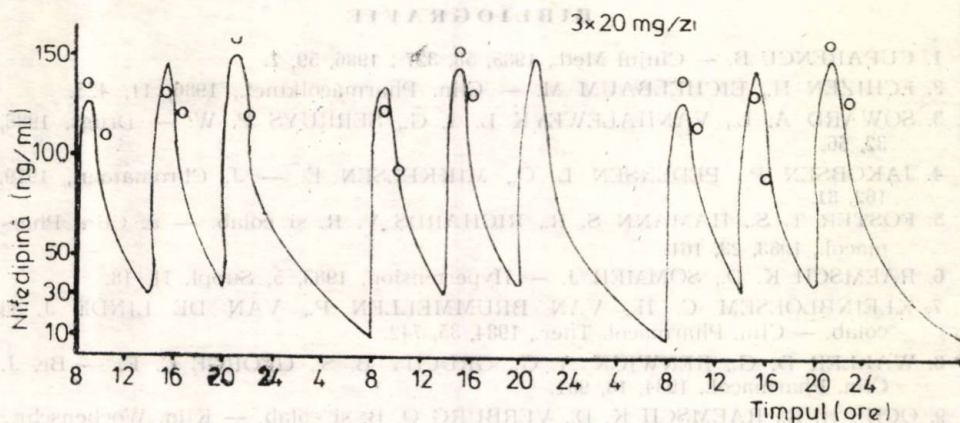


Fig. 3 — Curbele simulate și valorile experimentale (o) ale concentrațiilor serice ale nifedipinei după administrarea de doze repetate pe cale orală. Doza = 20 mg; schema: de trei pe zi; la orele 8, 14 și 20; biodisponibilitate absolută = 50%; A = 66; B = 68; $\alpha = 3,04$; $\beta = 0,339$.

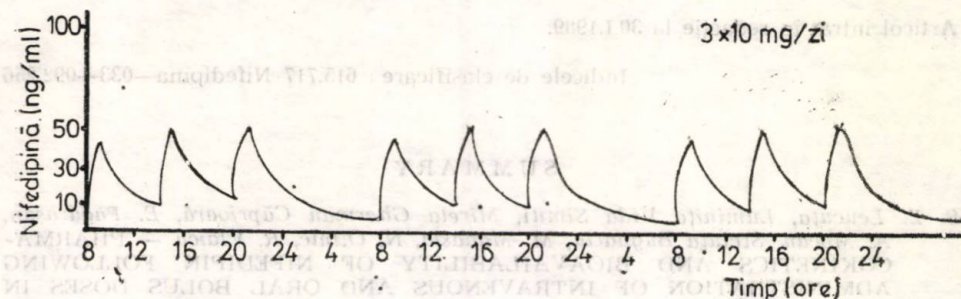


Fig. 4 — Curbele simulate ale concentrațiilor serice ale nifedipinei după administrarea de doze repetate oral. Doza = 10 mg; schema: 3×1 pe zi, la orele 8, 14 și 20; biodisponibilitate = 50%; A = 63 ng/ml; B = 64 ng/ml; $\alpha = 2,31 \text{ ore}^{-1}$; $\beta = 0,313 \text{ ore}^{-1}$.

aproximativ 50% față de doza administrată intravenos, valoarea mai mică fiind datorată mai ales efectului primului pasaj hepatic. Administrarea de doze repetate de nifedipină de trei ori pe zi câte 20 mg duce la instalarea echilibrului staționar în prima zi de tratament și realizarea de nivele medicamentoase terapeutice pe toată durata tratamentului. Reducerea la jumătate a dozelor (deci $3 \times 10 \text{ mg/zi}$) face ca o anumită perioadă nivelul terapeutic antihipertensiv să nu fie atins. Drajeurile Nifedipin (Terapia, Cluj-Napoca) posedă proprietăți biofarmaceutice corespunzătoare. Alcătuirea schemelor de administrare a medicamentului trebuie să țină seama pe lângă proprietățile farmacocinetice ale substanței medicamentoase ale nifedipinei și de natura și gravitatea stării de boală cit și de alte afecțiuni asociate.

BIBLIOGRAFIE

1. CUPARENCU B. — Clujul Med., 1985, 58, 327 ; 1986, 59, 7.
2. ECHIZEN H., EICHELBAUM M. — Clin. Pharmacol. Kinet., 1986, 11, 425.
3. SOWARD A. L., VANHALEWEYK L. J. G., SERRUYS P. W. — Drugs, 1986, 32, 66.
4. JAKOBSEN P., PEDERSEN L. O., MIKKELSEN E. — J. Chromatogr., 1979, 162, 81.
5. FOSTER T. S., HAMANN S. R., RICHARDS V. R. și colab. — J. Clin. Pharmacol., 1983, 23, 161.
6. RAEMSCH K. D., SOMMER J. — Hypertension, 1983, 5, Suppl. II, 18.
7. KLEINBLOESEM C. H., VAN BRUMMELLEN P., VAN DE LINDE J. și colab. — Clin. Pharmacol. Ther., 1984, 35, 742.
8. WALLER D. G., RENWICK A. G., GRUCHY B. S., GEORGE C. F. — Br. J. Clin. Pharmacol., 1984, 18, 951.
9. OCHS H. R., RAEMSCH K. D., VERBURG O. B. și colab. — Klin. Wochenschr., 1984, 62, 427.
10. HORSTER F. A., MAUL D. W., MEDENWALD H. și colab. — Arzneimittelforschung., 1972, 22, 330.
11. * * * — Contribuții la cercetarea biofarmaceutică a medicamentelor, partea a 87-a, Leucuța S. E. și colab. (red.).
12. KLEINBLOESEM C. H., VAN HARTEN J., WILSON J. P. H. și colab. — Clin. Pharmacol. Ther., 1986, 40, 21.
13. RAEMSCH K. D. — Schwerpunkt Med., 1981, 4, 55.

Articol intrat în redacție la 30.I.1989.

Indicele de clasificare : 615.717 Nifedipina—033—092.256

SUMMARY

S. E. Leucuța, Luminița Vida Simiți, Mirela Gherman Căprioară, E. Făgărășan, A. Mocan, Steluța Bugnariu, M. Manasia, N. Olinic, R. Vlaicu — PHARMACOKINETICS AND BIOAVAILABILITY OF NIFEDIPIN FOLLOWING ADMINISTRATION OF INTRAVENOUS AND ORAL BOLUS DOSES IN HUMAN SUBJECTS

Pharmacokinetics of nifedipin were investigated, following administration of bolus doses of 5 mg intravenous perfusion over a period of 30 minutes, and bolus oral doses of 20 mg (sugar coated tablets of Nifedipin made by „Terapia“). Efficiency was evaluated, of various schemes of administration of repeated doses of nifedipin, by assessing the serum level of the drug. Testing was carried out in healthy volunteers. Nifedipin was determined in the serum by the gas chromatographic method. Pharmacokinetics of nifedipin is correctly described considering a two-compartment pharmacokinetic model. Elimination from the organism is achieved rapidly ($T_{1/2} = 1.3$ h, Clearance (T) = 503 ml/min.). Absorption of nifedipin from the sugar coated tablets is also quite fast ($T_{1/2} = 8$ minutes, $C_{max} = 194$ ng/ml), and the absolute bioavailability is approximately 50% of the dose given intravenously. Reduction in bioavailability is due to the effects of the first hepatic passage. Administration of repeated doses (three times 20 mg per day) achieves a stationary balance in the first day of treatment, with serum drug levels higher than 10–15 ng/ml over the entire duration of the treatment. Biopharmaceutical of the sugar coated tablets of nifedipin are satisfactory. The therapy schemes should consider the nature and the severity of the affection.

Influența formulării asupra biodisponibilității nifedipinei administrată pe cale sublinguală

S. E. Leucuța, Luminița Vida-Simiti, E. Făgărășan, A. Mocan,
S. Bugnariu, N. Olinic, R. Vlaicu

Institutul de Medicină și Farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a cercetat biodisponibilitatea nifedipinei după administrarea unor doze unice de 10 mg la voluntari sub formă de comprimate sublinguale cu cedare rapidă și, cu cedare lentă, precum și capsule orale. Nivelul concentrațiilor medicamentoase în ser s-a determinat gazcromatografic. S-au calculat parametrii farmacocinetici ai nifedipinei, conform modelului monocompartmentat, presupunând o cinetică de ordinul întâi. S-a constatat că, după administrarea sublinguală a comprimatelor cu cedare lentă, absorbția este mai completă, dar viteza de absorbție este mult mai mică decât din comprimatele cu cedare rapidă și din capsulele orale. Viteza de absorbție a comprimatelor sublinguale cu cedare rapidă depinde de timpul în care medicamentul ajunge în tubul digestiv. Creșterea vitezei de absorbție a medicamentelor orale cu nifedipină depinde de viteza de dezagregare și viteza de dizolvare a substanței medicamentoase. S-au constatat mari variații individuale în absorbție. Dependent de indicația terapeutică, se va alege preparatul cu proprietăți biofarmaceutice convenabile.

Blocanți ai calciului

Biodisponibilitate

Nifedipina este un antagonist al canalelor lente de calciu cu afinitate față de musculatura netedă arterială și cu largă utilizare medicală ca vasodilatator coronarian și în tratamentul hipertensiunii (1, 2). Biodisponibilitatea nifedipinei după administrare orală este cercetată, constatându-se o eliminare presistemică mare, ca urmare a efectului primei treceri prin ficat. Cantitatea absorbită nemodificată în circulația sistemică este de 50—70% din doza administrată (3—5). Variații în absorbție pot fi determinate și de formularea medicamentului (6, 7).

Adeseori nifedipina se administrează și pe cale sublinguală sau bucală cu scopul instalării mai rapide a acțiunii și al unui efect terapeutic superior celui atins cu dozele orale (8, 14). Totuși nu există suficiente date referitoare la biodisponibilitatea nifedipinei din preparatele sublinguale sau bucale. Întrucât nifedipina se utilizează frecvent pentru

reducerea presiunii sanguine crescute (15), este necesar să se cunoască bine care este calea de administrare și forma farmaceutică prin care se pot realiza concentrațiile medicamentoase terapeutice în ser și efectul terapeutic optim.

În această lucrare s-a cercetat biodisponibilitatea nifedipinei din comprimate sublinguale în două formulări experimentale, una cu cedare rapidă și alta cu cedare prelungită a substanței medicamentoase, comparativ cu biodisponibilitatea nifedipinei din capsule gelatinoase de uz oral. Această lucrare este o parte (a 91-a) din cercetările noastre experimentale referitoare la evaluarea proprietăților biofarmaceutice ale medicamentelor.

MATERIAL ȘI METODE

Formele farmaceutice. S-au utilizat forme farmaceutice experimentale. Comprimatele sublinguale cu cedare rapidă au avut următoarea compoziție: nifedipină 10 mg; amidon 123 mg; lactoză 55 mg; polivinilpirolidonă 5 mg; talc 5 mg; stearat de magneziu 2 mg.

Comprimatele sublinguale cu cedare lentă au avut următoarea compoziție: nifedipină 10 mg; zaharoză 123 mg; tragacanta 55 mg; polivinilpirolidonă 5 mg; talc 5 mg; stearat de magneziu 2 mg. Capsulele gelatinoase opaculate conțineau 10 mg nifedipină dizolvată în 0,2 g polietilenglicol.

Studiul dizolvării in vitro

Dizolvarea in vitro a nifedipinei din formele farmaceutice studiate s-a efectuat într-un balon de sticlă conținând mediul de dizolvare, apă distilată, la $37^{\circ}\text{C} + 2^{\circ}\text{C}$ sub agitare cu viteza de 60 rpm. S-au prelevat periodic probe care s-au filtrat și în care s-a determinat cantitativ nifedipina la un spectrofotometru în U.V. la 240 nm. S-au alcătuit profiluri de dizolvare cumulativă a substanței medicamentoase în timp. Regresia liniară a datelor experimentale a condus la calcularea constantei de viteză a dizolvării și s-a calculat și coeficientul de corelare liniară.

Protocolul administrării medicamentelor la voluntari. S-au folosit două loturi de câte 5 voluntari în vîrstă de 34—57 ani și greutate corporală între 58—77 kg. Subiecții nu au primit vreo altă medicație cu cel puțin 48 ore înaintea tratamentului. Subiecții din lotul întâi au primit medicamentul de uz oral, iar cei din lotul al doilea au primit cele două formulări de comprimate sublinguale la un interval de o săptămîină între cele două tratamente.

Administrarea medicamentelor s-a făcut dimineța, pe nemîncate. Capsulele de uz oral s-au înghițit cu 150 ml apă. Comprimatele s-au administrat sublingual, recomandîndu-se pacienților să rețină medicamentul la locul de administrare, evitînd sfărîmarea, deplasarea în cavitatea bucală sau înghițirea, pînă la completa dezagregare.

Fiecare subiect a primit o doză unică de 10 mg nifedipină odată cu formularea administrată. S-au recoltat probe de sînge înainte de administrarea dozei și la 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 4; 6 și 8 ore după administrarea dozei. Probele de sînge s-au centrifugat și s-a separat serul care s-a păstrat la congelator pînă la determinarea cantitativă

a substanței medicamentoase. S-au luat măsuri de evitare a expunerii probelor la lumină, avînd în vedere fotosensibilitatea nifedipinei.

Determinarea cantitativă a nifedipinei în ser s-a făcut cu o metodă gascromatografică (16). Nifedipina s-a extras din 0,5 ml ser în prezență de 0,5 ml tampon fosfat cu $\text{pH} = 7,2$ în 0,5 ml benzen conținînd 100 $\mu\text{g/ml}$ griseofulvină ca standard intern. După agitare și centrifugare din faza organică s-au separat 3 μl care s-au injectat în gascromatograf (Carlo Erba) echipat cu detector cu captură de electroni. S-a folosit o coloană de sticlă umplută cu 5% OV-7, Gas Chrom Q de 80–100 mesh; temperatura coloanei: 270°C; temperatura detectorului: 310°C; debitul gazului purtător (azot): 6 ml/min.

Analiza farmacocinetică a datelor. Valorile concentrațiilor nifedipinei în probele de ser s-au utilizat la simularea nivelelor serice după o doză unică pe cale orală și sublinguală prin metoda rezidualelor. Farmacocinetica nifedipinei este descrisă corespunzător de modelul mono-compartimentat. S-a folosit în acest scop un calculator Robotron KSR-4100 (R.D.G.). S-au calculat parametrii biofarmaceutici: k_a , constanta de viteză a absorbției; β , constanta de viteză a eliminării; t_{lat} , timpul de latență pînă la realizarea concentrațiilor medicamentoase măsurabile în ser; $t_{1/2}$, timpul de înjumătățire biologică și ASC_0^∞ , aria

de sub curba concentrațiilor medicamentoase în ser, prin metoda trapezelor (17). Biodisponibilitatea relativă (BD_{rel}) s-a calculat cu ecuația:

$$\text{BD}_{rel}(\%) = \frac{\text{ASC}_{\text{test}}}{\text{ASC}_{\text{standard}}} \times 100$$

unde $\text{ASC}_{\text{standard}}$ a fost aria de sub curbă a concentrațiilor nifedipinei pentru preparatul cu valoarea cea mai mare a absorbției. Valorile concentrației maxime a nifedipinei în ser (C_{max}) și ale timpului maximului s-au notat din profilurile individuale ale concentrațiilor serice.

Evaluarea statistică. S-au calculat valorile medii ale concentrațiilor nifedipinei serice la diferite perioade de timp după administrarea dozei la subiecți și valorile medii ale parametrilor biofarmaceutici individuali ai nifedipinei, precum și intervalul de încredere, pentru un prag de probabilitate de 90%. S-au calculat diferențele între valorile medii, utilizînd testul t al lui Student.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În fig. 1 sînt redate curbele concentrațiilor serice ale nifedipinei după administrarea la voluntari a unor doze unice de 10 mg sub formă de capsule orale și comprimate sublinguale cu dezagregare rapidă și cu dezagregare lentă, iar în tabelele I–III sînt redate valorile individuale ale concentrațiilor serice ale nifedipinei după administrarea acestor formulări. Se constată o anumită asemănare a profilurilor nivelelor serice ale nifedipinei după administrarea medicamentului oral, și a celui sublingual cu cedare rapidă, în sensul unei absorbții mai rapide, cu valori crescute ale concentrațiilor maxime și cu eliminare rapidă. Spre deosebire de acestea, din preparatul sublingual cu cedare lentă absorbția se face pe o durată de timp mai mare, nivelul concentrației maxime este mult mai coborît, iar eliminarea se face lent. Acest comportament *in vivo* al preparatelor sublinguale testate este concordant

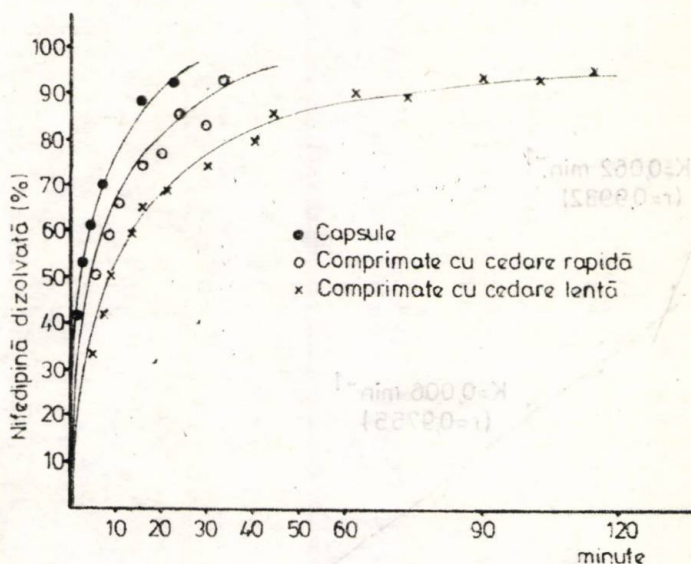
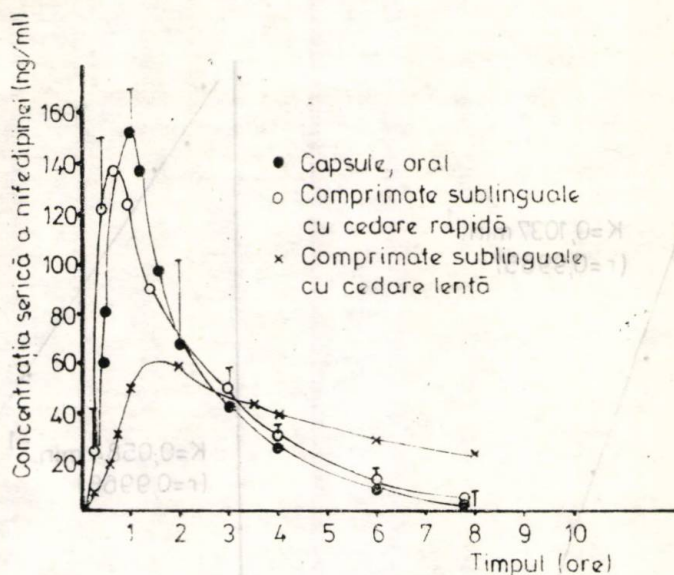
și cu cinetica de dizolvare *in vitro* a nifedipinei din aceste formulări. În fig. 2 sînt redată curbele de dizolvare *in vitro* a nifedipinei din capsule și comprimatele sublinguale cercetate. În fig. 3—fig. 5 sînt redate dreptele de regresie pentru dizolvarea nifedipinei din capsule și comprimate cu cedare rapidă, respectiv aspectul bifazic al cedării nifedipinei din comprimatele cu cedare lentă, obținut prin metoda rezidualelor, conform unei cinetici de ordinul întâi. În figuri sînt precizați și coeficienții de corelare liniară pentru fiecare din dreptele reprezentate. Se observă că valoarea constantelor de viteză a dizolvării este cea mai mare la capsule ($k = 0,1037 \text{ min}^{-1}$), urmată de comprimatele cu cedare rapidă ($k = 0,0584 \text{ min}^{-1}$), iar în cazul comprimatelor cu cedare lentă are inițial o fază mai rapidă ($k = 0,006 \text{ min}^{-1}$).

În tabelul IV sînt redați parametrii biofarmaceutici ai nifedipinei după administrarea unor doze unice de 10 mg pe cale sublinguală și orală. Se constată că există un timp de latență a cărui valoare crește de la capsule la comprimate cu dezagregare rapidă și la comprimatele cu dezagregare lentă, dar diferențele nu sînt semnificative. Constantele vitezei de absorbție a nifedipinei sînt apropiate ca valoare între capsule și comprimate cu dezagregare rapidă, fiind mai mici în cazul comprimatelor cu cedare lentă (diferențele sînt semnificative statistic).

Concentrațiile maxime ale nifedipinei în ser sînt mari și apropiate ca valoare după administrarea capsulelor și comprimatelor cu cedare rapidă (152 $\mu\text{g/ml}$ respectiv 138 $\mu\text{g/ml}$), fiind atinse după aproximativ aceeași perioadă de la administrarea dozei (0,85 ore respectiv 0,75 ore). În schimb, după administrarea comprimatelor sublinguale cu cedare lentă, concentrațiile maxime ale nifedipinei serice sînt semnificativ mai reduse (56 $\mu\text{g/ml}$) și atinse după un timp semnificativ mai mare (1,4 ore) decît în cazul administrării comprimatelor sublinguale cu cedare rapidă sau capsulelor orale. De asemenea, există diferențe semnificative statistic între valorile C_{max} și t_{max} constatate în cazul comprimatelor sublinguale cu cedare lentă comparativ cu cele cu cedare rapidă. Absorbția sistemică a nifedipinei are cea mai mare valoare în cazul comprimatelor cu cedare lentă ($ASC = 270 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$). Biodisponibilitatea nifedipinei din comprimatele cu cedare rapidă este 88%, iar din capsule este 76%, comparativ cu cea din comprimatele cu cedare lentă considerate ca standard (100%).

Aceste constatări experimentale arată faptul că formularea medicamentului influențează biodisponibilitatea nifedipinei din comprimatele sublinguale. Cedarea lentă din comprimatele sublinguale determină o absorbție mai completă, deși nivelul medicamentos maxim este mai redus și timpul de realizare a acestui maxim este mai lung. Biodisponibilitatea mai mare care se constată în acest caz în comparație cu aceeași doză administrată orală se poate explica prin faptul că absorbția se realizează în principal pe calea circulației limfatice, fapt care evită degradarea metabolică a nifedipinei care are loc după absorbția sa digestivă.

Administrarea de comprimate sublinguale cu cedare rapidă determină o biodisponibilitate mai mică în comparație cu cele cu cedare lentă. În acest caz este posibil ca o parte mai mare din substanța medicamentoasă să ajungă în tubul digestiv iar după absorbție are loc eliminarea prin efectul primului pasaj hepatic, ceea ce reduce biodisponibi-



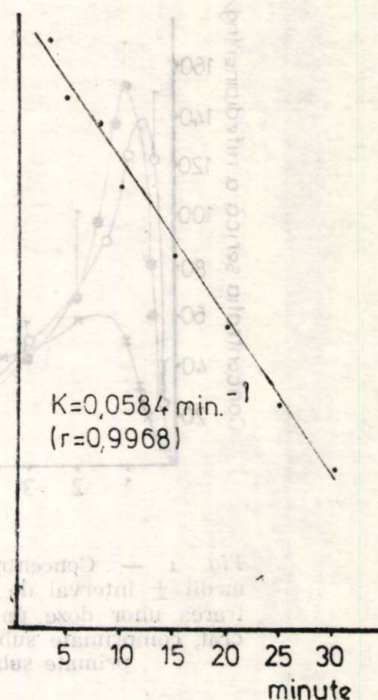
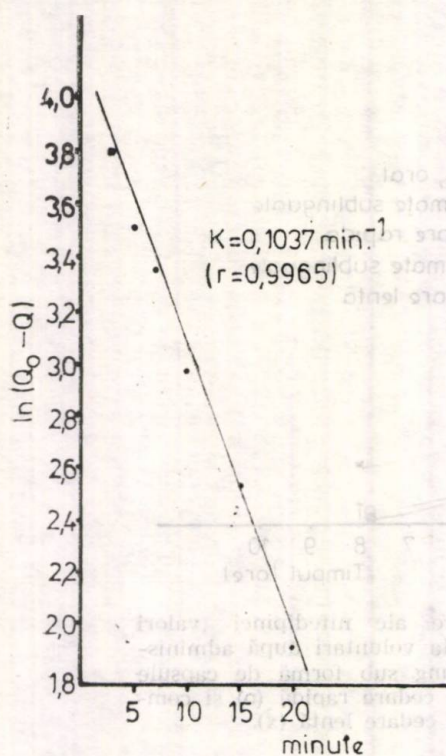


Fig. 3 — Cinetica de dizolvare *in vitro* a nifedipinei din capsule de uz oral.

Fig. 4 — Cinetica de dizolvare *in vitro* a nifedipinei din comprimate sublinguale cu cedare rapidă.

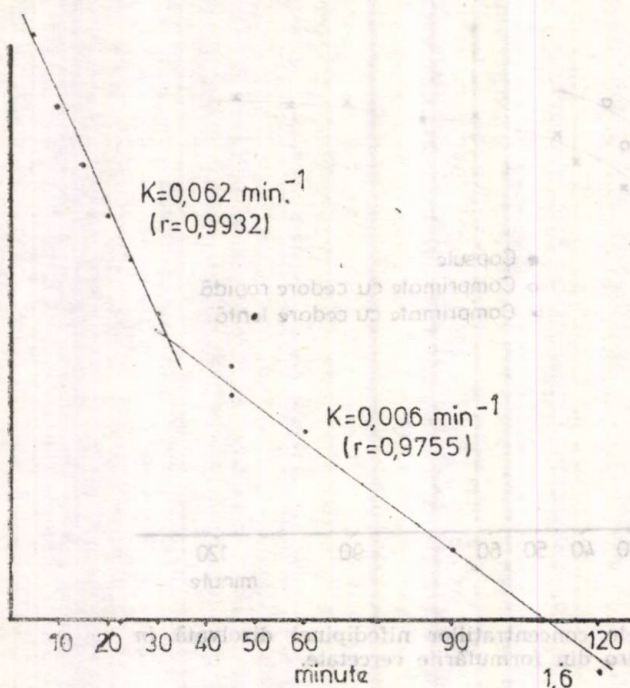


Fig. 5 — Cinetica de dizolvare *in vitro* a nifedipinei din comprimate sublinguale cu cedare lentă.

Tabelul I

Valorile individuale și medii ale concentrațiilor serice ale nifedipinei după administrarea unor doze unice de 10 mg pe cale orală sub formă de capsule

Timpul (ore)	Concentrația (μg/ml) la subiecți					Valoarea medie (± interval de încredere %)
	1	2	3	4	5	
0,25	6	7	8	10	9	8 (35,4)
0,50	100	24	100	80	120	80 (32,6)
0,75	120	75	140	150	200	140 (32)
1	140	170	160	160	120	152 (40)
2	40	36	73	100	90	64 (30,5)
3	25	30	42	70	45	42,4 (28,2)
4	15	20	24	40	24	24,6 (26,1)
6	5	10	8	18	4	9 (42,1)
8	—	5	2	7	—	2,8 (76)

Tabelul II

Valorile individuale și medii ale concentrațiilor serice ale nifedipinei după administrarea unor doze unice de 10 mg pe cale sublinguală sub formă de comprimate cu dezagregare rapidă

Timpul (ore)	Concentrația (μg/ml) la subiecți					Valoarea medie (± interval de încredere %)
	1	2	3	4	5	
0,25	25	20	15	22	55	27,4 (39,6)
0,50	60	80	90	150	240	124 (40,3)
0,75	70	100	110	210	210	138 (35,4)
1	90	66	55	200	200	122,2 (40,4)
2	70	50	46	73	110	70 (27,3)
3	45	34	37	54	83	50 (16,3)
4	30	23	30	37	35	30 (21,5)
6	10	15	12	12	10	12 (33,9)
8	4	10	5	4	7	6 (63)

Tabelul III

Valorile individuale și medii ale concentrațiilor serice ale nifedipinei după administrarea unor doze unice de 10 mg pe cale sublinguală sub formă de comprimate cu dezagregare lentă

Timpul (ore)	Concentrația (μg/ml) la subiecți					Valoarea medie (± interval de încredere %)
	1	2	3	4	5	
0,25	20	10	7	6	3	9,2 (48,6)
0,50	40	24	15	9	5	18,6 (51,3)
0,75	60	36	25	16	20	31,4 (38,5)
1	70	55	42	33	55	51 (18,9)
2	60	75	40	56	43	58 (25,1)
3	55	46	37	40	43	46 (28)
4	48	40	30	35	40	40 (38,4)
6	35	30	26	30	35	30 (42,5)
8	20	25	20	18	20	22 (58,5)

litatea sa într-o măsură mai mare decât în cazul formulării cu cedare lentă.

În literatură sînt semnalate cercetări care arată de asemenea că absorbția nifedipinei prin mucoasa bucală are loc cu o viteză mai mică decât prin mucoasa digestivă (18, 19). Aceste cercetări sugerează deci,

Tabelul IV

Parametrii biofarmaceutici (valori medii $\pm$ interval de încredere %) și nifedipinei după administrarea la voluntari a unor doze unice de 10 mg pe cale sublinguală sub formă de comprimate cu dezagregare rapidă și lentă

Parametrul biofarmaceutic	Oral	Sublingual		Semnificația statistică a diferențelor		
	Capsule moi 1	dezagregare rapidă 2	dezagregare lentă 3	1:2	1:3	2:3
k_a (h^{-1})	3,658 (52)	4,239 (39,3)	2,723 (59,5)	NS	*	*
β (h^{-1})	0,539 (221,1)	0,519 (25,4)	0,388 (14,2)	NS	NS	NS
t_{lat} (ore)	0,132 (45,2)	0,164 (4,7)	0,202 (51,6)	NS	NS	NS
t_1 (ore)	1,394 (21,8)	1,46 (20,8)	1,85 (14,4)	NS	NS	NS
ASC_0 ($\mu g/ml \cdot h$)	201 (22,5)	232 (17,6)	270 (28,6)	NS	NS	NS
C_{max} ($\mu g/ml$)	152 (32,3)	138 (23,8)	56 (20,9)	NS	*	*
t_{max} (ore)	0,85 (11)	0,75 (9,5)	1,4 (26,8)	NS	*	*
BD_{rel} (%)	75,8	87,5	100			

că părerea după care administrarea sublinguală a nifedipinei ar produce apariția mai rapidă a acțiunii, nu este confirmată de cercetările farmacocinetice. Administrarea sublinguală a nifedipinei în preparate cu cedare lentă are loc cu viteză de absorbție mai mică, dar cantitatea absorbită este mai mare. Preparatele sublinguale cu cedare rapidă se comportă asemănător cu cele de uz oral. În aceste cazuri, absorbția în circulația generală este determinată de timpul în care medicamentul ajunge în stomac. În cazul administrării orale, timpul de latență pînă la apariția efectului este determinat de timpul de dezagregare al formei farmaceutice și de viteza de dizolvare a nifedipinei. Utilizarea de preparate orale cu cedare rapidă asigură o viteză de absorbție crescută și o bio-disponibilitate corespunzătoare. Variabilitatea individuală în absorbția nifedipinei, care s-a constatat și în acest experiment (coeficienții de variație procentuală a valorilor parametrilor calculați sînt în mai multe cazuri mai mari de 25%), impune o ajustare a dozei spre a produce efectul dorit, dependent de răspunsul observat.

În *concluzie*, cînd se urmărește obținerea unor nivele medicamentoase serice mai uniforme (hipertensiune sau prevenirea atacurilor de angină pectorală) sînt de preferat formele farmaceutice cu cedare prelungită sau calea sublinguală. Pentru instalarea rapidă a efectului, este de preferat calea orală, și formele farmaceutice cu cedare rapidă. Calea sublinguală de administrare a nifedipinei conduce la o absorbție mai mare în cazul formulărilor cu cedare prelungită, iar preparatele cu cedare rapidă vor determina nivele serice dependente de viteza cu care medicamentul ajunge în stomac și intestin, precum și de viteza de dizolvare *in situ* a substanței medicamentoase.

BIBLIOGRAFIE

1. SORKIN E. M., CLISSOLD S. P., BROGDEN R. N. — *Drugs*, 1985, 30, 182—274.
2. HENRY P. D. — *Am. J. Cardiol.*, 1980, 46, 1 047.
3. RAMSCH K. D., SOMMER J. — *Hypertension*, 1983, 5, Suppl. II, 18—24.
4. BANZET O., COLIN J. N., THIBONNIER M. și colab. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1983, 24, 145—150.
5. TABURET A. M., SINGLAS E., COLIN J. N. și colab. — *Hypertension*, 1983, 5, Suppl. II, 29—33.
6. KLEINBLOESEN C. H., VAN BRUMMELLEN P., VAN DE LINDE J. A. și colab. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1984, 35, 742.
7. SUGIMOTO I., KUCHIKI A., NAKAGAWA H. și colab. — *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1980, 6, 137.
8. KUMIK P. B., TIEFENBRUNN A. J., LUOBROOK P. A. — *Circulation*, 1984, 69, 963—972.
9. GIBALDI M. — *Perspect. Clin. Pharm.*, 1987, 5, 9, 52.
10. BEER N., GALLEGOS I., COHEN A., KLEIN N., SONNENBLICK E., FRISHMAN W. — *Chest*, 1981, 79, 571—574.
11. IACCHE A., BASAGLIA P. — *Curr. Ther. Res.*, 1983, 34, 879—887.
12. HAFT J., HERER W. E. — *Arch. Intern. Med.*, 1984, 144, 2 357—2 359.
13. ELLRODT A. G., AULT M. J., RIEDINGER M. S. și colab. — *Am. J. Med.*, 1985, 79, suppl. 4 A, 19—25.
14. SIEGLER R. L., BREWER E. D. — *Clin. Res.*, 1986, 34, 125 A.
15. BERTEL O., CONEN D., RADU E. W. și colab. — *Br. Med.*, 1983, 1, 1—7.
16. JAKOBSON P., PEDERSEN L. O., MIKKELSEN E. — *J. Chromatogr.*, 1979, 162, 81.
17. LEUCUȚA S. E., POP R. D. — *Farmacocinetica*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
18. NUSSMEIER N. A., CURLING P. E. și colab. — *Anesthesiology*, 1983, 59, A 34.
19. MC ALLISTER R. G. — *Am. J. Med.*, 1986, 81, suppl. 6 A, 2—5.

Articol intrat în redacție la 30.I.1989.

Indicele de clasificare: 615.717 Nifedipina —033

SUMMARY

S. E. Leucuța, Luminița Vida-Simiti, E. Făgărășan, A. Mocan, S. Bugnariu, N. Olinic, R. Vlaicu — INFLUENCE OF FORMULATION ON BIOAVAILABILITY OF NIFEDIPIN GIVEN AS SUBLINGUAL LOZENGES

Bioavailability of nifedipine was investigated, following administration of a 10 mg bolus to healthy voluntary subjects. Nifedipine was given as sublingual tablets with fast or slow liberation of the drug, and as orally administered capsules. The level of the drug in the serum was determined by gas chromatography. Pharmacokinetic parameters of nifedipine were evaluated, according to a monocompartmental model, presuming a first order kinetics. It was noted that after administration of slowly dissolving tablets the absorption is more complete, but the absorption speed is much lower than with fast dissolving tablets and with oral capsules. The absorption speed of sublingual tablets which solve rapidly depends on the time necessary for the drug to reach the intestine. The increase in the absorption speed of oral nifedipine depends on the disaggregation rate, and on the solving speed of the drug. Great individual variations were noted, of adsorption. Depending on the therapeutical indication the most adequate preparation will be selected, considering the bio-pharmaceutical properties.

РЕЗЮМЕ

С. Е. Леукуца, Луминица Вида-Симити, Е. Фэгэрэшану, А. Мокал, С. Бугариу, Н. Олиник, Р. Влаку — ВЛИЯНИЕ ФОРМУЛИРОВКИ НАД БИОНАЛИЧНОСТЬЮ НИФЕДИПИНЫ ПОДЯЗЫЧНОГО АДМИНИСТРИРОВАНА

Исследовалось бионаличность нифедипины после администрирования единной дозы 10 мг добровольным в виде подязычных таблеток с быстрым и медленным уступлением, а также и таблетки устного администрирования. Уровень медикаментозных концентраций в сыворотке определено газхроматографически. Рассчитывались фармакокинетические параметры нифедипины, согласно одноотсекаемой модели, предполагая кинетику первого порядка. Обнаружилось что, после подязычного администрирования таблеток медленным уступлением, абсорбция более полная, скорость абсорбции меньшая чем из таблеток быстрым уступлением и из таблеток устного администрирования. Скорость абсорбции подязычных таблеток быстрым уступлением зависит от времени попадания лекарства в пищеварительном тракте. Рост скорости абсорбции лекарств устного администрирования с нифедипиной зависит от скорости раздробления и скорости растворения лекарственного вещества. Обнаружались большие индивидуальные вариации в абсорбции. Зависимо от терапевтического указания, выбирается препарат с подходящими биофармацевтическими свойствами.

SUMMARY

S. E. Leucuta, Luminita Vida-Simiti, E. Făgărășanu, A. Mocăl, S. Bugariu, N. Olinic, R. Vlăcu — INFLUENCE OF FORMULATION ON BIOAVAILABILITY OF NIFEDIPINE GIVEN AS SUBLINGUAL LOZENGES

Biobioavailability of nifedipine was investigated following administration of a 10 mg dose to healthy volunteer subjects. Nifedipine was given as sublingual tablets with fast or slow dissolution of the drug, and as orally administered capsules. The level of the drug in the serum was determined by gas chromatography. Pharmacokinetic parameters of nifedipine were evaluated according to a pharmacokinetic model, assuming a first-order kinetics. It was noted that after administration of slowly dissolving tablets the absorption is more complete, but the absorption speed is much lower than with fast dissolving tablets and with oral capsules. The absorption speed of sublingual tablets which solve rapidly depends on the time necessary for the drug to reach the intestine. The increase in the absorption speed of oral nifedipine depends on the disintegration rate and on the solving speed of the drug. Great individual variations were noted of absorption. Depending on the therapeutic indication the most adequate preparation will be selected, considering the bio-pharmaceutical properties.

Studiul interacțiunii între pectină, substanțe auxiliare și unele substanțe active *

Adriana Popovici, Gabriela Suciu, B. Tökes, I. Papp

Facultatea de Stomatologie și Farmacie, Laboratorul de Tehnică farmaceutică și chimie fizică
Institutul de Medicină și Farmacie Tîrgu Mureș

În cercetări efectuate anterior, s-a stabilit un proces tehnologic rentabil în vederea valorificării pectinei din *Cydonia oblonga* (Gutuiul) și din *Malus domestica* (Mărul) (8).

Literatura atrage atenția asupra unor incompatibilități ale pectinei, a posibilității complexării pectinei cu diferite substanțe active și a unor aditivi în suspensii defloculate care conduc la cimentarea sedimentului, la retardarea cedării sau modificarea biodisponibilității. Astfel s-a evidențiat scăderea concentrației serice a lincomicinei în preparate cu pectină (Wagner, 1966) reducerea biodisponibilității tetraciclinei (Gouda, 1976) și digoxinei (Albert și colab., 1978), absorbția redusă a clindamicinei și efedrinei (Lucarotti, 1972), deși biodisponibilitatea nu a fost afectată, deoarece interacțiunea substanței active cu pectina a fost reversibilă (Schader, 1978) (1, 2, 3).

Alte cercetări demonstrează modificarea Rf-ului aminofenazonei în prezența pectinei, scăderea acțiunii analgezice a acetaminofenului sau reducerea activității novobiocinei (4, 5, 6, 9, 11).

Studiul nostru urmărește evidențierea existenței unor eventuale interacțiuni între pectină și diferite substanțe auxiliare și cu câteva substanțe active, cât și măsura în care acestea afectează disponibilitatea preparatelor.

MATERIAL ȘI METODE

a) Studiul interacțiunii.

S-au luat în studiu două tipuri de pectine obținute prin extracție selectivă din gutui și mere, uscate prin liofilizare, după un procedeu elaborat în cadrul laboratorului de Tehnică farmaceutică de la I.M.F. Tîrgu Mureș (7, 8).

* Lucrare prezentată la a XIV-a Sesiune anuală de valorificare a cercetării științifice a Centrului de cercetări medicale a Academiei R.S.R., aprilie 1988, Tg. Mureș.

S-a urmărit comportarea lor în prezența a 3 grupe de substanțe :
 α) 8 substanțe auxiliare utilizate ca soluții macromoleculare (tabelul I),
 β) 8 substanțe auxiliare (tabelul II) și γ) 9 substanțe active (tabelul III).
 Toate materialele luate în lucru au fost de calitate farmaceutică, conform F.R.IX (12).

Tabelul I

Interacțiuni între pectină și macromolecule

Asocieri binare	P.G.		P.M.	
	N%	I%	N%	I%
Alcool polivinilic	13,88	86,12	32,27	67,73
Bentonita	18,36	81,64	12,42	87,58
Alginat de sodiu	4,55	95,45	6,20	93,71
Polivinil-pirolidina	0,84	99,16	1,88	98,12
Gumă arabică	18,91	81,09	9,75	90,29
Gumă tragacanta	7,72	92,28	12,06	87,94
Metilceluloză	19,90	80,10	—	—
Carboximetilceluloza sodică	11,04	88,96	—	—

Legendă : N = neinteracționat ;
 I = interacțiune.

Tabelul II

Interacțiuni între pectină (P.G) și substanțe auxiliare

Asocieri binare	P.G.		Puritatea procentuală m'/m.100
	N%	I%	
Pectină cu amidon	58,08	41,92	7,27
Pectină cu aerosil	24,90	75,50	7,50
Pectină cu PEG 4000	46,59	53,41	11,72
Pectină cu gelatină	41,48	58,52	11,51
Pectină cu zahăr	34,22	65,78	25,11
Pectină cu talc	31,58	68,42	14,91
Pectină cu avicel	35,84	64,16	6,66
Pectină cu lactoză	46,34	53,66	12,08

Pentru estimarea interacțiunii între aceste substanțe și pectină s-a urmărit cantitativ conținutul în acizi poligalacturonici (APG), după o metodă originală de determinare (Tokes B. și colab.) (10), în probe conținând pectină și în probe având amestecuri binare între pectină și substanțe auxiliare.

Interacțiuni între pectine și diferite substanțe active

Asocieri binare	Pectina de gului (PG)		Puritate procentuală	Pectina de mere (PM)		Puritate procentuală
	N %	I %		N %	I %	
Pectina cu cafeină	33,97	66,00	12,02	30,64	69,36	16,08
Pectina cu fenacetină	40,34	59,66	20,91	35,25	64,75	16,00
Pectina cu acid feniletil barbituric	43,67	56,63	38,48	41,16	58,84	33,61
Pectină cu aminofenazonă	35,25	64,75	19,42	36,37	63,63	17,69
Pectină cu acid acetilsalicilic	44,64	55,35	24,28	54,31	45,69	26,03
Pectină cu papaverină	43,20	56,80	30,33	40,70	59,30	25,94

S-a urmărit APG restant după asocierea cu fiecare produs, exprimându-se în procente cantitatea legată față de cea restantă și cantitativ în g/g⁰ APG. Proporția de asociere a fost de 1 : 1 (2,5 : 2,5 g/g⁰ substanțe). Pectina și amestecurile binare menționate dizolvate în 20 ml apă distilată au fost supuse hidrolizei în prezența a 10 ml soluție de acid sulfuric 0,1 N prin fierbere timp de 1 oră în baia de apă. După răcire se neutralizează cu hidroxid de sodiu 0,1 N în prezența orto-brom-crezolului și se adaugă 50 ml acid boric 1 N. Excesul de APG se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 N în prezența aceluiași indicator. Se face o probă martor în aceleași condiții fără pectină.

Calculul :

$$X = \frac{(b-a) \cdot f \cdot 0,2}{1000}$$

unde : X = moli de acid galacturonic

b = ml soluție de hidroxid de sodiu 0,1 N consumați de probă

a = ml soluție de hidroxid de sodiu 0,1 N consumați de martor

f = factorul soluției de hidroxid de sodiu 0,1 N

$$m' = \frac{x \cdot m}{k \cdot \frac{m}{M}}$$

unde : m' = grame de substanță studiată

x = factor de corecție

m = grame de pectină cântărită

M = 194 (masa moleculară a AG)

$\frac{m}{m'}$ = gradul de puritate

$\frac{m}{m'} \cdot 100$ = puritate procentuală.

Rezultatele sînt trecute în tabelele I, II și III.

Din tabelul I se observă că interacțiunile sînt accentuate fără diferențe mari între cele două sorturi de pectină, fiind cuprinse între limitele 99—81% la PG și 98—67% la PM. Complexarea este mai puțin accentuată în asocierile cu : bentonită, gumă arabică, alcool polivinilic și derivați celulozici și puternică în amestecurile cu polivinilpirolidonă și alginat de sodiu.

Urmărind rezultatele din tabelul II se observă interacțiuni între limitele 41—71%. Interacțiunea se manifestă în cea mai mare măsură în amestecurile binare cu aerosil, talc, zaharoză, avicel și în mică măsură în amestec cu amidon, gelatină, PEG 4000.

Din tabelul III reiese complexarea puternică a substanțelor active de pectină. Aceasta fixează cafeina în proporție de 69% (PM) și 66% (PG).

Între cele două sorturi de pectine nu sînt deosebiri semnificative. Interacțiunea pectinei (PG) descrește în ordinea : cafeina 66%, amino-fenazona 64%, fenacetina 59%, papaverina 56%, luminal și acid acetic-salicilic între 55—56%.

b) *Disponibilitatea substanțelor active din preparate cu pectină.*

Cedarea unor substanțe active din comprimate preparate prin metoda granulării umede, în care s-a utilizat ca agent aglutinant gelul de pectină 5%, comparativ cu o soluție de gelatină 4%, a fost urmărită prin metoda dializei. S-a utilizat în dializor cu membrană semipermeabilă de celofan, în care s-a introdus o cantitate exact cîntărită din pulberea rezultată din aproximativ două comprimate, dispersată în 20 ml apă distilată, introducîndu-se același volum de apă pe partea opusă membranei.

S-au prelevat probe din dializat la diferite intervale, timp de 3 ore și s-au determinat cantitativ principiile active cu metode analitice specifice (12).

Rezultatele s-au exprimat cantitativ (mg) și în procente și prin valoarea medie a constantei de dializă K_D (h^{-1}) (tabelul IV).

În tabelul V sînt trecute cantitățile eliberate din soluții rinologice preparate cu gel de pectină 1%, și cantitățile (%) care interacționează.

Din datele experimentale (tabelul IV) reiese că interacțiunile semnalate între substanțele active incluse în comprimate și pectină nu deranjează cedarea. Nu se observă diferențe semnificative între utilizarea pectinei ca aglutinat și a gelatinei, ceea ce sugerează utilizarea acestora ca adjuvant la obținerea comprimatelor cu acțiune prelungită.

Din tabelul V reiese disponibilitatea bună a clorhidratului de efedrină în prezența PG care mediază cedarea de la 34% în soluții martor la 87%, deși gradul de interacțiune este accentuat, în special în asocierile cu PM. Sulfacetamida sodică este cedată în aceeași proporție (45%) din PM ca din soluții cu pectină martor (Serva), dar cedarea este mai redusă decît în cazul soluției apoase (62%).

Tabelul IV

Studiul disponibilității principiului activ din comprimate aglutinate cu gel de pectină 5%

Comprimate	Concentrația inițială C_0 (mg)	Cantități cedate după 3 h		K_D (h^{-1})
		mg	%	
Aminofenazonă	160	62,71	38,00	0,0297
Papaverină	180	103,90	57,73	0,0309
Acid acetilsalicilic	600	48,80	8,27	0,0042
Acid acetilsalicilic (aglutinat cu soluție de gelatină)	600	54,00	9,15	0,0052
Acid acetilsalicilic (din comprimate antinevralgice)	500	16,34	3,26	0,0016
Acid acetilsalicilic (din comprimate antinevralgice aglutinate cu soluție de gelatină)	500	18,38	3,67	0,0018
Cafeina din comprimate antinevralgice	100	37,10	37,10	0,0038
Cafeina din comprimate antinevralgice (aglutinate cu soluție de gelatină)	100	48,70	48,70	0,0056

Legendă : C_0 = concentrație inițială.

Tabelul V

Relația între gradul de interacțiune și cedarea unor substanțe active din amestecuri fluide conținând pectină

Substanța activă	Interacțiune				Disponibilitate			
	P.G.		P.M.		P.G.	P.M.	P. Serra	Fără pectină
	I	N	I	N				
Clorhidrat de efedrină 1%	91,22	8,78	93,29	6,71	87,31	69,83	—	34,00
Sulfacetamida sodică 10%	89,35	10,65	—	—	40,25	45,19	44,96	62,32
Sulfat de neomicină 0,5%	90,03	9,37	88,09	11,91	—	—	—	—

CONCLUZII

1. S-a pus în evidență interacțiunea pectinei cu următoarele substanțe macromoleculare : polivinilpirolidona (99%), carboximetilceluloza sodică (88%), alcoolul polivinilic (86%), bentonita (81%), alginatul de sodiu (95%), guma arabică (81%) și guma tragacanta (92%).

2. Aditivii utilizați în tehnologia farmaceutică prezintă o interacțiune cu pectina dar în măsură mai redusă decât substanțele macromoleculare testate și care descrește în ordinea : aerosil (71%), talc (68%), zaharoza (65%), avicel (64%), lactoza (53%), PEG 4000 și amidon (41%).

3. Substanțele active utilizate sub formă de comprimate ca : papa-verină, cafeină, fenacetină, luminal, acid acetilsalicilic și piramidon interacționează în proporții diferite cuprinse între 55—66% cu pectină.

4. Disponibilitatea substanțelor active din comprimate preparate cu mucilag de pectină ca agent aglutinant nu diferă semnificativ față de alți aglutinanți (mucilag de gelatină). Cedarea unor principii active din soluții rinologice nu este influențată de prezența pectinei, iar în unele cazuri (efedrina) chiar este mediată de prezența acesteia.

5. Din relația existentă între gradul de interacțiune și disponibilitatea substanțelor active, se recomandă utilizarea pectinei în soluții coloidale pentru obținerea formelor farmaceutice cu cedare modificată.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBERT K. S., AYRES J. W., WEIDER D. J. — J. Pharm. Sci., 1978, 67, 1582—1585.
2. ALBERT K. S., DESANTE K. A., WELCH R. D. — J. Pharm. Sci., 1978, 67, 1579—1582.
3. GOUDA M. W. — Abstr. 21-st meeting Acad. Pharm. Sci., 1976, 6, 117.
4. GRECU I., CUREA ELENA — Interacțiuni între substanțe macromoleculare și medicamentoase, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.
5. IONESCU STOIAN P., SAVOPOL E., MIHĂILESCU F. — Farmacia (Buc.), 1970, 18, 3, 143.
6. IONESCU-STOIAN P., SAVOPOL E., BOTEANU SILVIA — Farmacia (Buc.), 1970, 18, 12, 713.
7. POPOVICI ADRIANA, TÖKES B., SUCIU GABRIELA — Determinarea acizilor poligalacturonici din pectină. Vol. Simpozionului cu tema: „Actualități și perspective în metodologia de control a medicamentului”, Iași, 1987.
8. POPOVICI ADRIANA, TÖKES B., SUCIU GABRIELA — Contribuții la determinarea gradului de puritate a pectinelor din fructe. Vol. A XIX-a Sesiune anuală de valorificare a cercetării științifice. Centrul de cercetări medicale Tg. Mureș, 1988.
9. STĂNESCU V., SAVOPOL E. — Substanțe auxiliare farmaceutice, Edit. Medicală, București, 1966.
10. TÖKES B., SUCIU GABRIELA — Contribuții la determinarea analitică a pectinelor, Vol. Sesiunii de comunicări științifice a cadrelor didactice, I.M.F. Tg. Mureș, 1986.
11. WELLING P. G. — Clinical Pharmacokinet., 1984, 9, 404—434.
12. * * * — Farmacopeea română, ed. a IX-a, Edit. Medicală, București, 1976.

Articol intrat în redacție la 7.III.1989.

Indicele de clasificare : 615—012:547.458.88

CONCLUZII

1. S-a pus în evidență interacțiunea pectinei cu următoarele substanțe macromoleculare: polivinilpirrolidonă (99%), carboximetilceluloză sodică (88%), alcoolul polivinilic (87%), bentonita (81%), guma tragacanta (80%), guma arabică (81%) și guma tragacanta (92%).

2. Aditivii utilizați în tehnologia farmaceutică prezintă o interacțiune cu pectina dar în măsură mai redusă decât substanțele macromoleculare testate și care descrește în ordine: acetol (71%), talc (68%), alchinox (67%), avicel (64%), lactox (53%), PEG 4000 și amidon (41%).

Studiul posibilităților de realizare a unor noi medicamente pe bază de săruri de magneziu *

Adriana Popovici, I. Papp, Manuela Cosma, Liana Mera

Facultatea de Farmacie, Laboratorul de Tehnică farmaceutică,
I.M.F. Tirgu Mureș

REZUMAT În vederea formulării raționale a unor preparate lichide și solide, destinate corectării carenței primare și secundare de magneziu, s-a făcut o ierarhie a capacității de cedare a Mg^{2+} din 9 săruri. Cele mai corespunzătoare au fost: tartratul (73%), ascorbatul, lactatul (58%). glutamatul, gluconatul (49%), nicotinatul, citratul și unii complecși ca glucono-glutamatul de magneziu. Unii aditivi ca: avicelul, aerosilul, gelatina și talcul interacționează cu sărurile de magneziu (40—68%). Vitaminele din complexul B, asociate toate împreună cu o sare de magneziu, ridică disponibilitatea la 60%, față de amestecurile binare.

S-a stabilit, pe baza acestor concluzii, tehnologia de preparare, stabilitatea și biodisponibilitatea Mg^{2+} din preparate lichide ca: soluții buvabile, siropuri și din preparate solide, cum sînt grenulatele cu săruri magneziene și vitamine și comprimate polimagneziene și vitamino-magneziene, în vederea diversificării posibilităților de tratament la copii și adulți în deficite magneziice.

Magnesium
Săruri
Prepararea medicamentelor

Cercetările efectuate de colectivul nostru, au vizat realizarea unor noi preparate lichide și solide, capabile să corecteze deficitul primar sau secundar de magneziu prin modularea factorilor de formulare.

S-a urmărit: a) selecționarea celor mai eficace săruri organice sau anorganice de magneziu care să elibereze magneziu ionizabil în cantitate maximă; b) disponibilitatea din preparate realizate în condiții diferite, prin cercetări *in vitro*; c) biodisponibilitatea preparatelor selecționate.

* Lucrare comunicată la a XX-a Săptămână Medicală Balcanică, 9—13 septembrie 1988, Atena, Grecia.

MATERIAL ȘI METODE

a) *Seleționarea sărurilor de magneziu și studiul interacțiunilor.*

S-au luat în studiu 11 săruri de magneziu de natură anorganică, sau organică, dintre care la 9 săruri s-a urmărit comparativ cedarea Mg^{2+} din soluții cu $0,025 \text{ mg}^{2+}/100 \text{ g}$ soluție în vederea estimării comparative a cedării cationului (4, 7). S-a utilizat metoda dializei, folosind o membrană semipermeabilă (20 ml soluție conținând $0,005 \text{ g } Mg^{2+}$ în mediul donator și 20 ml apă distilată în mediul acceptor). S-au prelevat probe la intervale diferite (1—2—3 sau 6 h) și s-a determinat cantitativ magneziul cedat prin metoda complexonometrică (11). Rezultatele determinărilor s-au exprimat în procente și greutate (mg) și prin constanta vitezei de transfer ($K_D \text{ h}^{-1}$).

Din rezultatele cuprinse în tabelul I se observă că cedarea cationului este diferită în funcție de natura anionului, fiind situată între limitele 1,60—1,73% la săruri organice și de 90% la sulfatul de magneziu. Cantitățile maxime au fost cedare din tartrat de magneziu și în ordine descrescândă se situează: ascorbatul, lactatul, glutamatul, gluconatul, nicotinatul, citratul, iar cantitățile minime din malat de magneziu. Criteriul disponibilității cationului corelat cu solubilitatea sărurilor a stat la baza selecționării finale a sărurilor, alături de care s-au utilizat oxiderivați, complecși organici magnezieni și amestecuri binare ale acestora, în vederea realizării unor preparate lichide sau solide pentru uz pediatric sau adult.

Tabelul 1

Influența naturii sărurilor de magneziu asupra disponibilității cationului

Sare de magneziu	Cantitate totală cedată după 3 ore	
	%	mg
Aspartat de magneziu	19,41	0,97
Ascorbat de magneziu	59,00	2,95
Citrat de magneziu	45,40	2,27
Glutamat de magneziu	49,64	3,47
Gluconat de magneziu	22,80	1,14
Lactat de magneziu	58,20	2,91
Malat de magneziu	1,60	0,08
Tartrat de magneziu	73,40	3,67
Sulfat de magneziu	90,30	5,80

S-a urmărit posibila interacțiune între sărurile magneziene și unii aditivi utilizați în tehnologia farmaceutică. S-au luat în studiu 3 săruri în cantitate de $0,25 \text{ g}$ și s-au asociat în amestecuri binare, urmărindu-se prin metoda dializei cedarea ionului de magneziu. Rezultatele sînt trecute în tabelul II.

Unii aditivi ca: avicelul, aerosilul, gelatina fixează magneziul în proporție de peste 68%, în cazul asocierilor cu lactat de magneziu. Magneziul din gluconat de magneziu interacționează cu: talc glucoză, aerosil (53—60%) iar din glucono-glutamat de magneziu interacțiunea se manifestă în asocierile cu: CMC-Na, glucoză și talc (fixare peste 40%).

Sorbitolul, lactoza, amidonul și conservanții testați, nu influențează defavorabil asocierile cu săruri magneziene.

Studiul interacțiunii aditivilor cu săruri magneziene

Aditivul și cantitatea	g	Cantitățile de magneziu cedate după 6 ore					
		Lactat de magneziu		Gluconat de magneziu		Glucono-glu-tamat de Mg	
		mg	%	mg	%	mg	%
Acid citric	0,05	16,09	53,66	11,45	78,76	16,38	98,40
Acid tartric	0,05	18,16	60,54	12,18	83,77	15,89	95,56
Aerosil	0,05	8,67	28,99	8,74	60,06	10,94	68,50
Amidon	0,25	13,05	43,52	13,58	93,33	14,70	88,39
Avicel	0,05	9,68	32,37	11,97	82,26	15,21	85,47
CMC-Na	0,05	28,25	94,19	13,78	94,70	8,36	51,46
Gelatina	0,05	9,40	31,43	11,73	80,61	13,90	84,08
Glucosa	0,20	15,46	48,36	8,13	55,87	8,90	52,52
PEG—4000	0,05	13,90	46,48	12,51	85,97	14,43	86,78
Lactoza	0,15	20,84	69,49	14,04	96,00	16,38	98,70
Zaharoza	0,20	21,99	73,31	12,93	88,90	16,01	96,27
Sorbitol	0,20	18,28	71,27	13,72	94,29	15,55	93,50
Talc	0,05	14,70	49,16	7,77	52,40	9,40	56,82
Nipagin	0,025	13,48	45,05	13,07	8,82	15,61	93,92
Nipasol	0,005	18,17	60,76	8,62	59,24	10,39	62,48
Martor	0,25	29,89	99,65	13,85	96,18	16,62	99,98

b) Soluții buvabile.

S-au preparat 2 soluții buvabile concentrate cu gluconat de magneziu (conținând 5,46% Mg^{2+}) în prezența nicotinamidei ca agent de potențare a resorbției cationului și o soluție buvabilă cu gluconat de magneziu și vitamine din complexul B (tabelul III).

Tabelul III

Compoziția unor soluții buvabile cu săruri de magneziu

Ingrediente	Soluția buvabilă I g%	Soluția buvabilă II g%
Gluconat de magneziu	18,30	14,60
Acid citric	0,20	—
Nipagin	0,20	—
Nicotinamida	5,00	—
Vitamina B ₁	—	0,02
Vitamina B ₂ fosfat	—	0,03
Vitamina B ₆	—	0,03
Apă distilată	80,99	85,32
Cedare Mg^{2+}	28,56	61,14

Cercetările anterioare efectuate au demonstrat efectul favorabil al asocierii amestecului ternar de vitamine din complexul B asupra cedării ionului de magneziu, față de efectul nesemnificativ al asocierii cu câte una din acestea (tabelul IV).

Soluția buvabilă fără vitamine are o disponibilitate de 28% față de soluția magnezio-vitaminată care cedează 61% Mg^{2+} . Posologia solu-

Tabelul IV

Cantitățile de magneziu eliberate din soluții conținând vitamine hidrosolubile

Sare de magneziu	Cantitate g %	Vitamine	Cantitate g %	Mg ²⁺ eliberat după 3 h	
				%	mg
Gluconat de magneziu	0,18	—	—	26,62	1,45
Gluconat de magneziu	0,18	Vit. B ₁	0,002	19,54	1,06
Gluconat de magneziu	0,18	Vit. B ₂	0,003	25,69	1,39
Gluconat de magneziu	0,18	Vit. B ₆	0,003	24,71	1,35
Gluconat de magneziu	0,18	Vit. B ₁	0,008	32,59	1,77
		Vit. B ₂			
		Vit. B ₆			

țiilor stabilizate, conservate și condiționate în flacoane de 10 g este de 20 picături pentru o administrare (2 ori pe zi) (1, 2, 3).

c) Siropuri cu magneziu.

S-a apreciat comparativ eficiența vehiculului și a naturii sării de magneziu din 3 preparate lichide: 1) sirop cu clorură de magneziu 1,60%; 2) sirop cu glucono-glutamat de magneziu 0,40%; 3) sirop cu oxid de magneziu 0,40% având substanțe auxiliare care asigură dizolvarea și biodisponibilitatea magneziului ionizabil (tabelul V).

Tabelul V

Siropuri cu săruri magneziene

Natura sării	Cantitatea de Mg ²⁺		Cedată după 6 h K _D (h ⁻¹) · 10 ⁻²
	%	mg	
Sirop cu clorură de magneziu	22,62	361,71	4,26
Sirop cu glucono-glutamat de magneziu	22,48	452,80	4,42
Sirop cu oxid de magneziu	19,85	79,41	3,85
Martor (soluție cu clorură de magneziu)	23,86	380,95	4,71

Disponibilitatea maximă se obține în asocierile cu glucono-glutamat de magneziu și în siropul cu clorură de magneziu, dacă se substituie siropul simplu (40%) cu 25% glucoză și 10% sorbitol.

d) Granulate cu săruri de magneziu.

Următoarele preparate au fost urmărite: 1) granulate cu oxid de magneziu 0,4%; 2) granulate cu lactat de magneziu 2% și vitamine din complexul B; 3) granulate cu gluconat de magneziu 3,66% și vitamine din complexul B, realizate prin tehnica granulării umede și menajarea componentelor labile. Cantitățile de cation eliberate din preparate sînt trecute în tabelul VI.

Tabelul VI

Cantitățile cedate de magneziu din granulate

Granulate	Cantități de Mg ²⁺ mg	Cedate după 3 h %
Formula nr. 1	51,00	12,75
Formula nr. 2	11,49	38,32
Formula nr. 3	24,30	81,20

Formula nr. 1 a fost optimizată prin adaos de factori magneziofixatori și factori de augmentare a permeabilității, încât a prezentat o biodisponibilitate de 77% (9). Dintre asocierile cu vitamine se remarcă cedarea bună din preparatul nr. 3.

e) *Comprimate magneziene și polimagneziene.*

S-au realizat prin tehnologii adecvate următoarele asocieri : 1) comprimate cu oxid de magneziu 20%; 2) comprimate cu carbonat de magneziu 4,80%; 3) comprimate cu clorură de magneziu 10,80%; 4) comprimate cu lactat de magneziu 4,160%; 5) comprimate cu gluconat de magneziu 180%, lactat de magneziu 200%, nicotinamida 40%, vitamina B₆ 30%, vitamina B₂ fosfat 30%, vitamina B₁ 20%; 6) comprimate polimagneziene, pentru 1 comprimat; gluconat de magneziu 0,40, gluconoglutamat de magneziu 0,41. La fiecare formulă s-au stabilit excipienții adecvați și tehnologia optimă. Rezultatele comparative privind cedarea magneziului sînt prezentate în tabelul VII.

Tabelul VII

Studiul comparativ al cedării magneziului din comprimate

Comprimate cu săruri de magneziu	Cantitățile cedate după 6 h	
	mg	%
Formula nr. 1	15,06	8,47
Formula nr. 2	13,27	6,63
Formula nr. 3	12,05	6,42
Formula nr. 4	10,90	36,50
Formula nr. 5	13,20	44,01
Formula nr. 6	17,02	28,59

Din aceste date rezultă utilitatea asocierilor binare în preparate polimagneziene singure sau în asociere cu vitamine, după necesități.

f) *Urmărirea biodisponibilității.*

Preparatele selecționate au fost testate clinic pe subiecți umani, urmărindu-se variația magneziemiei serice înainte și după tratament, iar pe animale de experiență (iepuri) s-au precizat parametrii farmacocinetici și biodisponibilitatea (9) (tabelul VIII).

Tabelul VIII

Principalii parametri farmacocinetici ai preparatelor magneziene

Parametrii farmacocinetici	Granulate cu oxidierivați de magneziu	Comprimate cu lactat de magneziu
Biodisponibilitatea absolută	77%	94%
K _a (h ⁻¹)	1,68	3,21
K _e (h ⁻¹)	0,13	0,024
t _{1/2} (h)	5,37	28,28
t _{max} (h)	1,65	1,52
t _{inf} (h)	3,65	3,05
ASC (mm/ug/h)	775	—

CONCLUZII

1. S-a evaluat eliberarea magneziului ionic din săruri organice și anorganice, constatându-se o disponibilitate bună din : lactat, gluconat, glucono-glutamat de magneziu, tartrat, ascorbat și citrat și mai redusă din : nicotinat de magneziu și malat.
2. S-au pus în evidență factorii de formulare, pe baza unui studiu privind interacțiunile între substanțe auxiliare și cationul de magneziu, care favorizează o asociere optimă în preparate lichide și solide magneziene.
3. Vitaminele din complexul B în asociere avantajează asocierile polimagneziene, față de tiamină sau riboflavină, care, singure, nu prezintă acest efect.
4. S-au elaborat formulele de preparare, s-au precizat disponibilitatea și unii parametri farmacocinetici la preparatele selecționate care pot corecta hipomagneziemiile de diferite etiologii.

BIBLIOGRAFIE

1. BARA M., GUIET-BARA A., DURLACH J. — J. Am. Coll. Nutr., 1985, 4, 3.
2. BARTHELEMY C. și colab. — XII Colloque Annuel sur le Magnesium (1983), Lisabon-Portugal.
3. CARRAZZA F. R. — J. Am. Coll. Nutr., 1985, 4, 3.
4. DURLACH JEAN — Magnesium in clinical practice, John Libbey, Eurotext Londra, Paris, 1988.
5. HALPERN M. I. — Magnesium Physiopathology, I. Normal Physiology and Biochemistry, First European Congress of Magnesium, Lisabona, 1983.
6. LÜCKER P., NESTLER T. — Magnesium Bulletin, 1985, Juni, 7.
7. MĂRGINEANU OCTAVIA, MIU NICOLAE — Oligomineralele în biologie și patologie, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1984.
8. NEAMȚU MARIA — Farmacia (Buc.), 1986, 1, 29.
9. POPOVICI ADRIANA, OPRIȘOR I., PAPP I. și colab. — Farmacia (Buc.), 1986, 1, 26.
10. ROBINSON D., WARD J. A., HEALY M. D. — Prog. Clin. Biol. Res., 1981, 61, 1, 197.
11. * * * — F.R.IX, Edit. Medicală, București, 1976.

Articol intrat în redacție la 7.III.1989.

Indicele de clasificare : 615.732.3:614.275

SUMMARY

Adriana Popovici, I. Papp, Manuela Cosma, Liana Mera — A STUDY OF POSSIBILITIES TO ACHIEVE NEW MEDICINAL DRUGS BASED ON MAGNESIUM SALTS

With a view to achieve a more rational formula for some fluid and solid preparations for the correction of primary and secondary magnesium deficiency, the capacity was evaluated of magnesium delivery from 9 magnesium salts. The most corresponding to necessities were the following : tartrate (73%), ascorbate (59%), lactate (58%), glutamate, gluconate (49%), nicotinate, citrate, and some magnesium complexes, such as magnesium glucono-glutamate. Some additives, such as avicel, aerosil, gelatine and talcum interact with magnesium salts (40—68%). Complex B vitamins, associated with magnesium salts increase availability to 60%, as compared with binary mixtures. It was established that an

adequate preparation technology should be implemented, and stability and bio-availability were established for some fluid preparations such as drinkable solutions, and syrups, and for solid preparations such as granules with magnesium salts and vitamins, and polymagnesium tablets, and vitamin-magnesium tablets, with a view to diversify possibilities for treatment of children and adults with magnesium deficiencies.

РЕЗЮМЕ

Адриана Попович, И. Папп, Мануела Косма, Диана Мера — ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ СОЛЕЙ МАГНЕЗИЯ

Ввиду рациональной формулировки некоторых жидких и твердых препаратов, назначенные для коррективки первичного недостатка и вторичного недостатка магния, осуществлялась иерархизация способности уступки Mg^{2+} из 9 солей. Самые соответствующими были: тартрат (73%), аскорбат, (59%) лактата (58%), глутамата, глюконата (49%), никотината, цитрата и некоторые комплексные как глюконоглютамат магния. Некоторые присадки как: авидел, аэросил, желатина и тальк взаимодействуют солями магния (40—68%). Витамины комплекса B, ассоциированы все с солью магния, повышают наличность 60% сравнительно с бинарными смесями.

Установилось на основе этих выводов, технология приготовления, стабильность и бионаличность Mg^{2+} из жидких препаратов как: питьевые растворы, сиропы и из твердых препаратов, как гранулы с магниевыми солями и витаминами и полимагниевые и витаминно-магниевые таблетки, ввиду разнообразия возможностей лечения детей и взрослых с магниевым недостатком.

RECENZII

PHARMACOPEE INTERNATIONALE

Troisième édition. Volume 3. Normes de qualité (452 p.)

Organisation mondiale de la Santé. Genève, 1988

Elaborarea Farmacopeii internaționale se înscrie în seria de preocupări ale O.M.S. destinate a asigura pretutindeni pe glob o medicație eficientă și rațională. În acest sens, lucrarea constituie o *culegere de monografii și metode recomandate, care nu sînt destinate a primi un statut legal în orice țară, cu atît mai puțin cînd legislația de specialitate nu o indică în mod expres, dar sînt propuse ca referință, cu scopul ca toate țările să-și poată stabili norme naționale pe o bază comună*. O situație similară își demonstrează eficiența în cazul Farmacopeii europene, ale cărei standarde sînt preluate de farmacopeile britanică, belgiană, elvețiană, franceză, italiană, olandeză, a Luxemburgului, a R.F.G., precum și ale țărilor nordice.

Volumul 3 ale celei de a treia ediții a Farmacopeii internaționale este dedicat prezentării unui număr de 157 de monografii de substanțe farmaceutice din *Lista model a medicamentelor esențiale* elaborată de O.M.S., dintre care unele nu figurează încă în nici un compendiu național sau internațional. Din punct de vedere al conținutului, se aseamănă cu vol. 2, apărut în 1981 (362 p.) care și el prezintă monografiile cu normele de calitate pentru alte 126 de substanțe farmaceutice esențiale. Metodele de analiză recomandate de monografii sînt descrise în vol. 1 (1979, 224 p.), care cuprinde metode generale (fizice, fizico-chimice, chimice, biologice, farmacognostice ș.a.), aplicabile nu numai substanțelor oficializate, ci și produselor noi care vor fi propuse spre omologare.

Volumele viitoare ale acestei ediții a Farmacopeii internaționale sînt consacrate normelor de calitate ale formelor galenice larg utilizate, excipientilor, materialelor de condiționare și ambalajelor lor.

După cum se arată în prefața volumului, primul obiectiv al Farmacopeii internaționale fiind de a răspunde nevoilor țărilor în curs de dezvoltare, propune de preferință metode chimice sigure, simplificate și clasice. Pe de altă parte, alegerea metodelor corespunde recomandărilor O.M.S. referitoare la echipamentul laboratoarelor mici și mijlocii destinate controlului calității medicamentelor.

Conf. dr. Honorius Popescu

SUPOZITOARE

Adriana Popovici și I. Ban

Edit. Medicală, București, 1988, 255 pag.

Lucrarea este prima monografie cu acest subiect din literatura farmaceutică românească.

Sub denumirea din titlu sunt tratate toate cele trei categorii de supozitoare: rectale, vaginale și uretrale.

Capitolul I este destinat unor considerații generale privind aceste preparate cu utilizări multiple și diferențiate, unui scurt istoric și frecvenței prescrierii lor.

Capitolul II este rezervat supozitoarelor rectale. După definirea și caracterizarea lor, se au în vedere factorii care condiționează absorbția substanțelor active administrate rectal, aspect mult discutat în prezent. Se continuă cu excipientii și adjuvanții utilizați la prepararea supozitoarelor și cu criteriile de alegere în formularea supozitoarelor. Se tratează apoi tehnicile de preparare a supozitoarelor, la receptură și industrie, cele clasice ca și cele moderne. Un aspect important se referă la controlul de calitate al supozitoarelor, care include controlul organoleptic, fizic, reologic, al cedării substanțelor active pe cale rectală. Studiul conservării supozitoarelor, de un interes crescut în prezent, este de asemenea avut în vedere.

Capitolele III și IV, care tratează supozitoarele vaginale și respectiv uretrale, sunt structurate similar cu cel privind supozitoarele rectale, fără a neglija particularitățile legate de locul de administrare.

În cadrul tuturor celor trei grupe de supozitoare, sunt prezentate și alte forme farmaceutice aplicate în terapia rectală, vaginală și uretrală.

Bibliografia este prezentată pe capitole și uneori pe subcapitole. Volumul este ilustrat cu 83 de figuri și 70 de tabele.

Lucrarea reprezintă o sursă de documentare în studiul acestor preparate, pentru farmaciști și studenții în farmacie. Se adresează, de asemenea, corpului medical, care poate beneficia de unele informații utile în problemele medicamentului aplicat sub formă de supozitoare.

Conf. dr. Honorius Popescu

Efectul salidiuretic al frunzelor și inflorescențelor de *Echinacea purpurea* (L.) Moench

Elisabeta Răcz-Kotilla, G. Răcz, Maria T. Dăgaru

Institutul de Medicină și Farmacie Tîrgu Mureș

Disciplina de Farmacodinamie

REZUMAT Soluțiile extractive apoase din frunzele și inflorescențele de *Echinacea purpurea* (L.) Moench (Compositae; Asteraceae) prezintă un efect diuretic începînd cu doza de 0,25 g produs vegetal uscat/kilocorp (șobolan). Excreția de sodiu este mai pronunțată, decît cea de potasiu. Raportul între doza letală 0 (șoarece, administrare intraperitoneală) și doza eficientă medie este de 12 în cazul frunzelor și de 16 la inflorescențe.

Diuretice
Plante medicinale

Utilizate inițial în medicina populară a unor triburi de indieni din America de Nord, diferite specii ale genului *Echinacea* (Compositae; Asteraceae) sînt cultivate ca plante ornamentale în Europa și se folosesc de cîteva decenii în fitoterapie. Pe baza caracterelor morfologice și anatomice pot fi identificate și respectiv deosebite între ele trei specii asemănătoare: *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *E. angustifolia* DC. și *E. pallida* Nutt. (8, 9). De asemenea, se cunosc deosebirile chemotaxonomice între aceste specii (2, 6, 7). Cercetările farmacologice se referă mai cu seamă asupra compușilor care prezintă efect imunostimulator (1, 14). În cadrul preocupărilor noastre privind produsele vegetale folosite ca diuretice în etnoiatria românească (12), cele înscrise în Farmacopeea Română (10) sau cu scopul introducerii în terapeutică de noi produse fitoterapeutice (11), am urmărit acțiunea extractelor de *Echinacea purpurea* asupra salidiurezei, efect care ar putea permite lărgirea indicațiilor terapeutice ale acestei plante folosită azi în diferite infecții bacteriene, mai ales cele cronice, precum și în unele viroze (3, 4, 5, 13, 14).

Farmacia, vol. XXXVII, nr. 4, anul 1989

1. Frunzele și inflorescențele speciei *Echinacea purpurea* (L.) Moench au fost recoltate din Grădina de plante medicinale și aromatice a Institutului de Medicină și Farmacie Tîrgu Mureș și uscate la temperatura de 30°C. Soluțiile extractive apoase au fost preparate prin opărire cu apă distilată în fierbere, încălzire pe baia de apă timp de 10 minute și filtrare după răcire, completîndu-se volumul cu apă distilată în așa fel ca raportul între produsul vegetal uscat și apă să fie de 0,5—1,0—2,0 : 100.

2. Efectul asupra diurezei a fost testat la șobolan alb, mascul, cu greutatea corporală de 190 ± 10 g. Cu 12 ore înainte de administrarea extractelor animalele au fost private de hrană, s-a asigurat accesul la apă *ad libitum*, apoi așezate cîte 4 într-un dispozitiv pentru recoltarea urinei. Urina s-a recoltat timp de 5 ore după administrarea extractelor.

Extractele apoase (apă distilată în cazul martorului) s-au administrat pe cale bucală prin gavaj (50 ml/kilocorp, încălzite la 37°C).

Activitatea diuretică s-a calculat din raportul între volumul de urină excretat la lotul tratat cu extract față de lotul martor căruia i s-a administrat același volum de apă distilată. Volumul de urină eliminat după 2, 3 și respectiv 5 ore de la administrare s-a raportat în procente la valoarea găsită în cazul lotului tratat cu același volum de apă (martor).

Pentru a urmărit influența extractelor asupra eliminării de electroliți, s-a determinat concentrația ionilor de sodiu și de potasiu din urină la fotometru cu flacără. S-a calculat indicele saluretic din raportul cantității de ioni eliminați la lotul tratat cu extract față de lotul martor (apă distilată).

Datele obținute sînt valori citate la 4 loturi de cîte 4 animale, raportate la lotul martor (16 animale).

3. Toxicitatea acută s-a determinat prin administrare de extract fluid apos (1 ml corespunzînd la 1 g produs vegetal uscat) la șoarece alb, mascul, cu greutatea corporală de 20 ± 3 g, administrare intraperitoneală, citire după 24 ore, calcul după metoda lui Kärber.

REZULTATE

Activitatea diuretică este redată în tabelul I.

Din tabelul I rezultă că în concentrațiile de 0,50—1,0 și respectiv 2,0‰ (corespunzînd la 0,25, 0,50 și respectiv 1,00 g produs vegetal/kilocorp) activitatea diuretică raportată la același volum de apă (cîte 50 ml/kilocorp atît la lotul tratat cu extracte, cît și la martor) este cuprinsă între 1,25 și 1,75, valoarea maximă de 2,00 fiind găsită în cazul frunzelor administrate în doza de 0,50 g/kilocorp.

Privind efectul saluretic referitor la sodiu și la potasiu, valorile obținute sînt cuprinse în tabelul II.

Din tabelul II rezultă că excreția de sodiu este în mod constant mai pronunțată decît eliminarea de potasiu. În toate cazurile excreția celor doi cationi crește paralel cu doza administrată. Valoarea maximă

Tabelul I

Aecțiunea diuretică a extractelor apoase obținute din frunzele (Fr) și inflorescențele (Infl) de Echinacea purpurea

Concentrația extractului %	Volumul de urină raportat la mărul % după				Activitatea diuretică			
	2 ore		3 ore		5 ore		Fr	Infl
Doza exprimată în produs vegetal g/kilocorp	Fr	Infl	Fr	Infl	Fr	Infl		
0,50	25	25	50	75	125	125	1,25	1,25
0,25								
1,00	25	25	125	125	200	150	2,00	1,50
0,50								
2,00	25	50	75	150	175	175	1,75	1,75
1,00								
Mărul (apă)	100		100		100		1,00	1,00

Tabelul II

Aecțiunea saluretică a extractelor apoase obținute din frunzele (Fr) și inflorescențele (Infl) de Echinacea purpurea

Concentrația extractului %	Indice saluretic			
	Na ⁺		K ⁺	
Doza exprimată în produs vegetal g/kilocorp	Fr	Infl	Fr	Infl
0,50	1,85	1,56	1,40	1,20
0,25				
1,00	2,21	1,71	1,45	1,33
0,50				
2,00	2,50	2,02	1,60	1,80
1,00				
Mărul (apă)	1,01	1,02	0,99	1,00

Tabelul III

Toxicitatea acută a frunzelor (Fr) și inflorescențelor (Infl) de Echinacea purpurea (g/kilocorp)

	Fr	Infl
DL ₀	6	8
DL ₁₀₀	24	30
DL ₅₀	14,3	20

a indicelui natriuretic s-a găsit la frunze administrate în doza de 1 g/kilocorp. Raportul între activitatea diuretică și cea saluretică este reprezentat în figurile 1 și 2.

Toxicitatea acută rezultă din valorile DL₅₀ cuprinse în tabelul III.

Din tabelul III rezultă că toxicitatea acută exprimată prin valorile dozei letale 50% este mai pronunțată în cazul frunzelor, decât a inflorescențelor.

Din raportul între valorile DL₀ și dozele eficiente 50% calculate la cele două organe vegetale se ajunge la următorul factor de siguranță (indice terapeutic experimental) :

$$\text{Frunze: } \frac{DL_0}{DE_{50}} = \frac{6}{0,5} = 12$$

$$\text{Inflorescențe: } \frac{DL_0}{DE_{50}} = \frac{8}{0,5} = 16$$

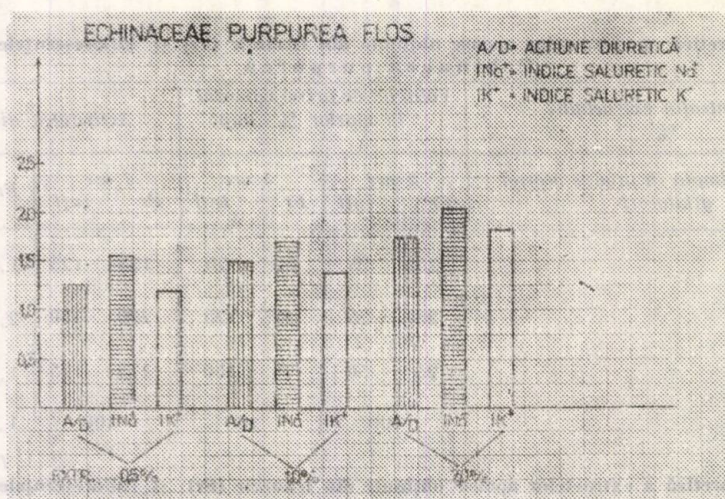


Fig. 1 — Efectul salidiuretic al inflorescențelor de *Echinacea purpurea*.

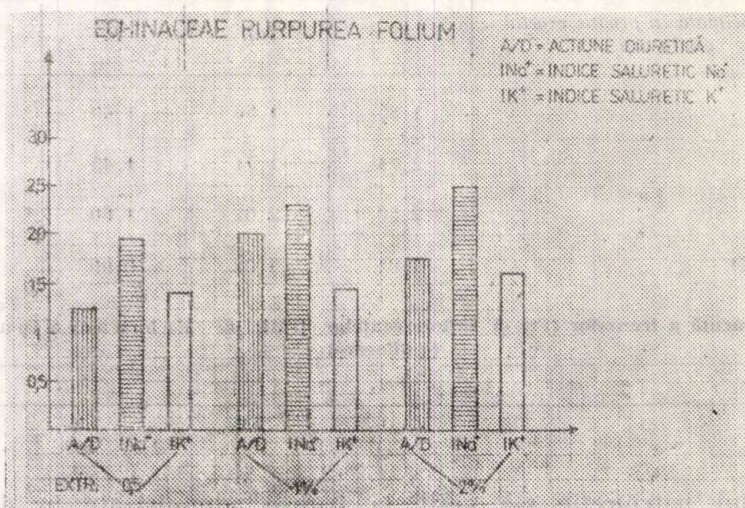


Fig. 2 — Efectul salidiuretic al frunzelor de *Echinacea purpurea*.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Activitatea diuretică a extractelor depășește valorile obținute cu același volum de apă. În consecință, nu este vorba de un efect „acvaretic” (13), ci de o acțiune diuretică propriu-zisă. Această constatare se referă și asupra excreției de sodiu și de potasiu care este mai mare față de cea măsurată la animalele cărora li s-a administrat un volum identic de apă.

În toate cazurile, excreția de sodiu este mai pronunțată decât eliminarea de potasiu.

Raportul între doza letală 0 și doza eficientă 50% asigură un factor de siguranță care exclude eventualitatea unei supradozări. În cursul administrării terapeutice a unui volum de 1 litru soluție extractivă apoasă de 0,50% pe zi, doza toxică ar fi de peste 12 litri în cazul frunzelor și de peste 16 litri la inflorescențe.

BIBLIOGRAFIE

1. BAUER R., JURICIC K., PUHLMANN J., WAGNER H. — *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.*, 1988, 38, 276.
2. BAUER R., REMIGER P., WAGNER H. — *Dtsch. Apotheker.-Ztg.*, 1988, 128, 4.
3. BRAUN H., FROHNE D. — *Heilpflanzen-Lexicon für Ärzte und Apotheker*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1987.
4. BRÜGGEMANN W. — în : Czygan F.C. (red.). — *Biogene Arzneimittel*. Friedr. Vieweg Braunschweig, Wiesbaden, 1984.
5. CHRUBASIK S., CHRUBASIK J. — *Kompendium der Phytotherapie*. Hippokrates, Verlag Stuttgart, 1983.
6. GIGER E., BAUMANN T. W., HEINZER F. și colab. — *Pharm. Weekbl., Sci. Ed.*, 1987, 9, 4.
7. HEINZER F., CHAVANNE M., MEUSY J. P. și colab. — *Pharm. Acta Helv.*, 1988, 63, 132.
8. HEUBL G. R., BAUER R., WAGNER H. — *Sci. Pharm.*, 1988, 56, 145.
9. HODIȘAN VIORICA, TĂMAȘ M. — *Farmacia*, 1984, 32, 203.
10. RÁCZ-KOTILLA ELISABETA, RÁCZ G., ORBAN E. — *Rev. med.*, 1966, 12, 188.
11. RÁCZ-KOTILLA ELISABETA, RÁCZ G., ALMĂȘAN LENUȚA — *Rev. Med.*, 1987, 33, 187.
12. RÁCZ G., LAZĂR-SZINI CAROLINA — Valoarea terapeutică a unor diuretice de origine vegetală întrebuințate în medicina populară românească, în : *Despre medicina populară românească*, Edit. Medicală, București, 1970.
13. SCHILCHER H. — *Zeitschr. Phytotherapie*, 1987, 8, 141.
14. TYMPNER K. D. — *Z. Angew. Phytotherapie*, 1981, 2, 181.

Articol intrat în redacție la 14.XII.1938.

Indicele de clasificare : 615.761:615.32 Echinacea

SUMMARY

Elisabeta Răcz-Kotilla, G. Răcz, Maria T. Dogaru — THE SALIDIURETIC EFFECT OF LEAFS AND INFLORESCENCES FROM ECHINACEA PURPUREA (L.) MOENCH

Water extracts were administered by mouth to white rats weighing 190 ± 10 g in amounts of 50 ml per kg of body weight. The lowest efficient dose was 0.25 g of dry vegetal product/kg. Diuresis is greater than urinary excretion following administration of water. Sodium excretion is constantly greater than the elimination of potassium. Acute toxicity DL_{50} was 14.3 g/kg (dry leaves) and of 20 g/kg (dry inflorescences). The toxicity was determined in mice following intraperitoneal administration. Evaluation of the toxicity was made at 24 hours. The security factor (experimental therapeutic index) calculated from the value of the lethal dose 0 in relation to the 50% efficient dose was 12 (for dry leaves), and 16 (for dry inflorescences).

РЕЗЮМЕ

Елисабета Рац-Котилла, Г. Рац, Мария Т. Догару — САЛИДИУРЕТИЧНЫЙ ЭФФЕКТ ЛИСТЬЕВ И ЦВЕТОВ ЕКИНАЧЕ ПУРПУРЕЯ (Л.) МОЕВХ

Водянистые экстракты администрировались через рот (белой крысы, масса тела 190 ± 10 г, 50 мл/килотело). Эффективная минимальная доза 0,25 г сухого вегетального продукта/кг. Диуреза больше сравнительно мачевой экстракции после администрирования воды, Экстракция натрия постоянно усиленная сравнительно удалению калия.

Острое токсичность (мышка, администрирование внутриперитонеальное, запись за 24 ч/ ДЛ₅₀=14.3 г/кг листья) и соответственно ДЛ₅₀ = 20 г/кг/цветки/. Фактор уверенности (экспериментальный терапевтический показатель) вычисленный и значения летальной дозы О отнесенная к эффективной дозы 50% 12 (листья) и соответственно 16 (цветки).

SUMMARY

ELISABETHA RAC-KOTILLA, G. RAC, MARIA T. DOGARU — THE SALIDIURETIC EFFECT OF LEAF AND INFLORESCENCES FROM ECHINACEA PURPUREA (L.) MOENCH

Water extracts were administered by mouth to white rats weighing 190 ± 10 g in amounts of 50 ml per kg of body weight. The lowest effective dose was 0.25 g of dry vegetal product/kg. Diuresis is greater than urinary excretion following administration of water. Sodium excretion is constantly greater than the elimination of potassium. Acute toxicity D₅₀ was 14.3 g/kg (dry leaves) and of 20 g/kg (dry inflorescences). The toxicity was determined in mice following intraperitoneal administration. Evaluation of the toxicity was made at 24 hours. The security factor (experimental therapeutic index) calculated from the value of the lethal dose 0 in relation to the 50% efficient dose was 12 (for dry leaves) and 16 (for dry inflorescences).

Acțiunea medicamentului „Regopar” în ulcer gastric experimental pe șobolani albi

E. Bordas, Ecaterina Andronescu *

REZUMAT

S-a studiat pe 30 de șobolani albi, masculi, acțiunea medicamentului Regopar asupra ulcerățiilor gastrice induse prin ligatura pilorului, administrat timp de 5 zile în doză de 200 mg/zi/animal, după restabilirea tranzitului gastro-duodenal.

Sub acțiunea medicamentului 60% din animale au prezentat leziuni la nivelul mucoasei gastrice (în medie $3,0 \pm 2,2$ ulcerății), cu diametrul mult redus și cu semne de epitelizare față de animalele netratate, respectiv tratate cu ser fiziologic, la care ulcerățiile au fost prezente în proporție de 100%, în medie cu $9,0 \pm 3,0$, respectiv $6,5 \pm 3,5$ ulcerății.

Efectul favorabil al Regoparului în „tratamentul” ulcerățiilor experimentale gastrice probabil se poate atribui acțiunii sale regenerative, fără să fie exclus și alte mecanisme de acțiune.

Medicamente
Regenerare
Ulcer gastric
Experiment

Într-o lucrare anterioară am arătat că medicamentul Regopar, administrat per oral în doză de 200 mg la șobolani albi înainte de ligatura pilorului, previne apariția ulcerățiilor hemoragice și nehemoragice în proporție de 75% la nivelul porțiunii membranoase a mucoasei gastrice (5). Acest efect favorabil al produsului Regopar l-am pus pe seama acțiunii sale regenerative (3, 4).

În lucrarea de față ne-am propus să urmărim acțiunea medicamentului Regopar administrat timp de 5 zile, asupra ulcerățiilor experimentale induse după ligatura pilorului, după restabilirea tranzitului prin îndepărtarea ligaturii.

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiențele s-au efectuat pe 30 de șobolani albi, masculi, cu greutatea corporală inițială medie de 200 ± 10 g, ținută în condiții de vivariu, alimentați standardizat.

Animalele repartizate omogen pe loturi, au fost individualizate prin semne colorate, menținute la post — fără apă — 24 de ore înainte de experiment.

* Institutul de Igienă și Sănătate Publică, Catedra de Botanică Farmaceutică I.M.F., Cluj-Napoca.

În ultimele 12 ore, toate animalele au primit per oral soluție fiziologică, în doză de 25,0 ml/kilocorp, pentru hidratare.

Animalele de experiență au fost împărțite în trei loturi a câte 10 animale : I. netratat cu ulceratii experimentale ; II. cu ulceratii experimentale, tratat cu ser fiziologic și III. cu ulceratii experimentale, tratat 5 zile cu Regopar.

Regoparul s-a administrat zilnic, per oral în doză de 200 mg/animal, în cantitate de 1,0 ml timp de 5 zile, după dezlegarea pilorului. Lotul martor a fost tratat în aceleași condiții cu 1,0 ml ser fiziologic.

Ligatura pilorului s-a efectuat la toate animalele după metoda recomandată de Shay (6) în narcoză superficială cu eter, cu evidențierea stomacului și duodenului, după o incizie de aproximativ 1,0 cm lungime, pe linia mediană a abdomenului.

După 18—20 ore de la operație și ligatura pilorului, 10 animale au fost sacrificate în narcoză cu eter, formînd lotul I, iar 20 animale, după o a doua intervenție, cu îndepărtarea ligaturii și restabilirea tranzitului, au fost ținute în viață timp de 5 zile, formînd loturile II — tratat cu ser fiziologic — și III — tratat cu medicamentul Regopar.

Stomacul animalelor în toate cazurile a fost îndepărtat sub două ligaturi și deschis pe linia mării curburi. Stomacul astfel deschis, a fost întins pe hîrtie de filtru, fixat în formol 10%, iar secțiunile de 7,0 μ efectuate în serii, au fost colorate cu hematoxină-eozină.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele obținute sînt prezentate în tabelul I și figurile 1, 2 și 3.

Așa cum reiese din tabel, toate animalele ligurate la nivelul pilorului, după 18—20 ore, au prezentat în medie $9,0 \pm 3$ ulceratii hemoragice și nehemoragice pe porțiunea membranoasă a mucoasei gas-

Tabelul I

Numărul animalelor cu ulceratii și numărul ulceratiilor sub acțiunea medicamentului „Regopar“, administrat timp de 5 zile

Lotul	Nr. animale	Nr. animale cu ulceratii		Nr. ulceratii
		nr.	%	
I. Martor netratat	10	10	100	$9,0 \pm 3,0$
II. Tratat cu ser fiziologic	10	10	100	$6,5 \pm 3,5$
III. Tratat cu Regopar	10	6	60	$3,0 \pm 2,2^*$

* scădere semnificativă față de lotul martor netratat.

trice. Macroscopic, ulceratiile s-au prezentat sub formă de lipsă de substanță, cu edem periferic și cu dispariția pliurilor. La examenul histologic s-au pus în evidență leziuni ale mucoasei, submucoasei și ale țesutului muscular, cu detritusuri necrotice pe cale de eliminare, cu infiltrat inflamator accentuat (fig. 1).

Toate animalele tratate cu ser fiziologic, timp de 5 zile după îndepărtarea ligaturii pilorului — printr-o a doua intervenție — au prezentat un număr mai redus de ulceratii, cu leziuni la nivelul mucoasei gastrice (în medie $6,5 \pm 3,5$), cu hiperemie periferică și cu prezența

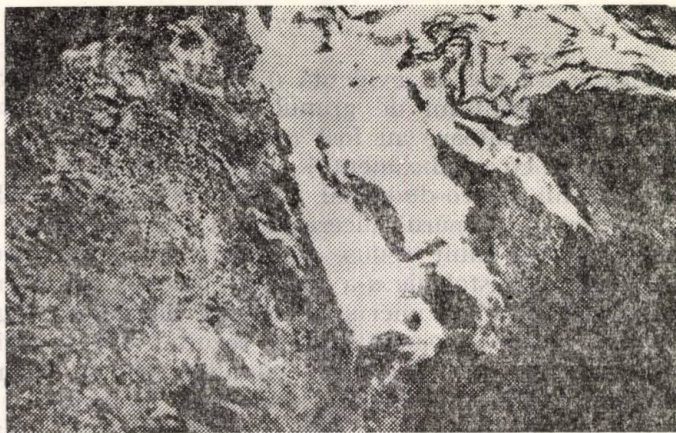


Fig. 1 — Stomac de șobolan, leziuni ale inucoasei, submucoasei și ale țesutului muscular, cu detritusuri necrotice pe cale de eliminare. Colorație hematoxină-eozină. $\times 200$.

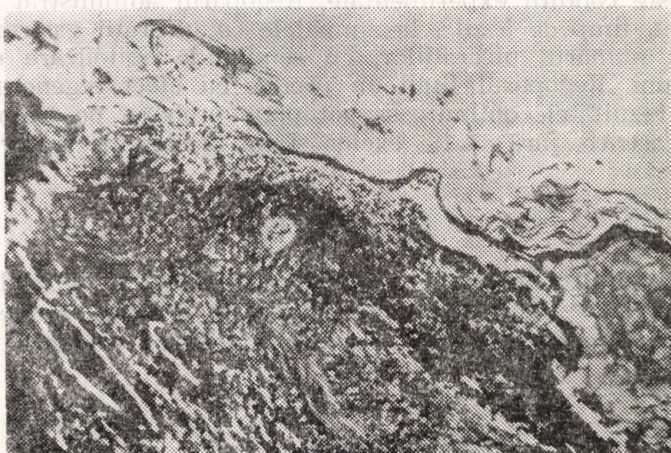


Fig. 2 — Stomac de șobolan, țesut de granulație la nivelul stratului muscular. Colorație hematoxină-eozină, $\times 200$.

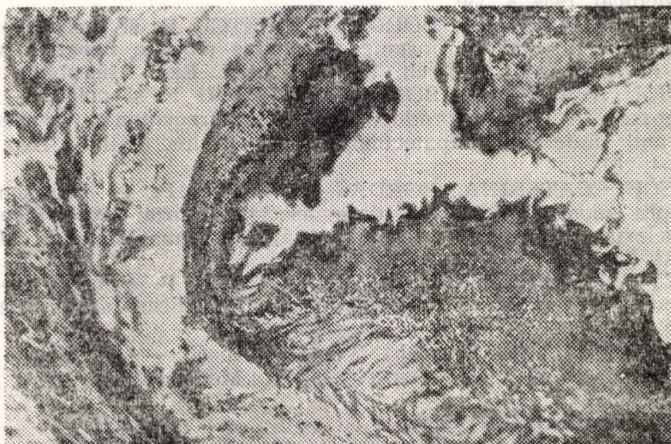


Fig. 3 — Stomac de șobolan, epitelizarea leziunilor, cu celule epiteliale mici, imature. Colorație hematoxină-eozină, $\times 200$.

pliurilor. Histologic s-a pus în evidență o tendință de vindecare, manifestată prin apariția țesutului de granulație la nivelul stratului muscular. Infiltrațiile inflamatoare au fost mult mai reduse (fig. 2).

La lotul tratat cu medicamentul Regopar timp de 5 zile, după restabilirea tranzitului gastro-duodenal, numai 60% din animale au prezentat leziuni gastrice. Numărul ulcerățiilor a fost în medie de numai $3,0 \pm 2,2$, cu diametrul mult redus, cu semne de cicatrizare roșie și cu hiperemie parțială. Histologic s-a pus în evidență epitelizarea leziunilor, dar cu celule epiteliale mici și incomplet dezvoltate (fig. 3).

Prin ligatura pilorului, sucii gastric rezultat din secreția glandelor gastrice nu poate trece în duoden, acumulându-se în stomac, determinând profunde modificări vasculare, glandulare și trofice.

În lucrarea de față printr-o a doua intervenție după apariția ulcerățiilor, prin dezlegarea pilorului, tratamentul s-a aplicat pe animalele cu ulcerății formate și cu tranzitul gastro-duodenal restabilit, realizând astfel un model comparabil cu situația reală din boala ulceroasă.

În aceste condiții experimentale, Regoparul administrat sub formă de tratament, timp de 5 zile, la animalele cu ulcerății gastrice, a redus semnificativ numărul ulcerățiilor, cu semne de epitelizare evidentă a acestor leziuni. Regoparul fiind un produs cu efect regenerativ accentuat (1, 2), rezultatele obținute se pot pune probabil pe seama creșterii troficității gastrice, fără să fie exclus și un efect antisecretor.

CONCLUZII

Medicamentul „Regopar“, administrat per oral în doză de 200 mg/animal, timp de 5 zile la șobolani cu ulcerății gastrice, reduce semnificativ numărul ulcerățiilor, cu semne de epitelizare evidentă.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDRONESCU ECATERINA, BORDAS E., PETCU P. — Efectul unui extract vegetal asupra expunerii hepatice în intoxicația cu tetraclorură de carbon, Clujul Medical, 1984, 4, 336.
2. ANDRONESCU ECATERINA, BORDAS E., PETCU P. și colab. — The treatment of experimental cirrhotogenic aggressive chronic hepatitis with „Regopar“ a natural product, Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol., 1984, 1, 77.
3. ANDRONESCU ECATERINA, BORDAS E., PETCU P. și colab. — The action of „Regopar“, a natural product, on liver parenchymas regeneration after partial and undertotal hepatectomy, Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol., 1986, 3—4, 267.
4. ANDRONESCU ECATERINA, BORDAS E., PETCU P. — Acțiunea Regoparului asupra modificărilor testiculare asociate cirozei experimentale induse cu tetraclorura de carbon la șobolani albi, Igiena, Medicina Muncii, Med. Soc., 1988, 2, 155.
5. BORDAS E., ANDRONESCU ECATERINA, PETCU P. și colab. — Date preliminare privind acțiunea antiulceroasă a medicamentului Regopar (sub tipar).
6. SIMIONOVICI M., CÂRSTEA AL., VLĂDESCU C. — Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor, Edit. Medicală, București, 1983.

Articol intrat în redacție la 7.III.1989.

Indicele de clasificare : 615.739 Regopar — 06:616.33—002.44—092.9

SUMMARY

E. Bordas, Ecaterina Andronescu — THE EFFECTS OF „REGOPAR“ ON THE EXPERIMENTALLY-INDUCED GASTRIC ULCERS IN WHITE RATS

The effects of „Regopar“ were studied, on gastric ulcerations induced by ligation of the pylorus in 30 male white rats. Regopar was given for 5 days in amounts of 200 mg/day/per animal, following recovery of the gastro-intestinal transit. In 60% of the animals with lesions of the gastric mucosa (3.0 ± 2.2 ulcerations) the size and the severity of the lesions was significantly reduced, and there were signs of epithelium recovery, as compared with non-treated animals, or those treated with placebo, where ulcerations were present in 100% of the cases (with 9.0 ± 3.0 , and 6.5 ± 3.5 ulcerations respectively). The positive effects of Regopar in the treatment of experimental ulcerations of the gastric mucosa can probably be attributed to its regenerative effects, although other mechanisms cannot be excluded.

РЕЗЮМЕ

Е. Бордаш, Екатерина Андронеску — ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВА „РЕГОПАР“ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО НА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЯЗВОЙ ЖЕЛУДКА

Исследовалось на 30 белых крыс, самцы, действие лекарства Регопар на язвах желудка вследствие повязки привратника, администрированное в течение 5 дней в дозе 200 мг/день/живот, после восстановления гастро-дуоденального транзита.

Под действием лекарства, 60% из живот представляли ранения на уровне гастрической слизистой оболочки (в среднем $3,0 \pm 2,2$ язвы), с пониженным диаметром и со знаками эпителизации сравнительно с нелечеными животами, соответственно леченные с физиологическим сером, у которых изъязвления существовали в доле 100%, в среднем с $9,0 \pm 3,0$ соответственно $6,5 \pm 3,5$ изъязвления.

Благоприятный эффект Регопара при „лечении“ экспериментальных язв желудка, вероятно придается регенеративному действию без исключения других механизмов действия.

RECENZIE

ENCYCLOPEDIA OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY (ENCICLOPEDIA DE TEHNICA FARMACEUTICA) vol. I

James Swarbrick, James C. Boylan; Marcel Dekker Inc.,

New York, 1988, 450 pag.

Primul capitol al lucrării intitulat „Absorbția medicamentelor” conține noțiuni privind membranele, absorbția după administrare parenterală, absorbția prin piele, soarta medicamentelor în traiecul gastrointestinal, factorii clinici care influențează absorbția medicamentelor.

În capitolul următor, intitulat „Abuzul de medicamente”, sînt prezentate substanțele care duc la abuz, opiacee, barbiturice, benzodiazepine, cocaină, amfetamine, marijuana, steroizi anabolici etc.

În continuare este prezentat capitolul „Adsorbția la suprafețe solide, formele de adsorbție, adsorbția în sistemele farmaceutice, mărirea disponibilității în cadrul eliberării substanței active”.

„Reacțiile adverse la medicamente” prezintă fazele farmacovigilenței, factorii care predispun la reacții adverse, factori legați de pacient, boli concomitente, tratamentul cu mai multe medicamente.

Capitolul „Reclama în promovarea perscripției de produse medicamentoase” cuprinde un istoric al F.D.A., reglementări privind forma și scopul informațiilor, controlul F.D.A. asupra tuturor formelor de prezentări științifice în opoziție cu prezentări comerciale, expoziții științifice de produse farmaceutice, reclama directă pentru consumatori etc.

Capitolele următoare cuprind probleme de „Analiza și dozarea medicamentelor”, „Analiza lichidelor biologice prin cromatografie, gaz-lichid cromatografie (GLC), H.P.L.C., metode imunoanalitice”. În continuare este prezentată „Analiza recombinatelor biologice (virus, ser, toxină etc.)” prin metode de analiză structurală, analiza de degradare Edman, spectrometria de masă, electroforeză, testul de pirogenitate de iepure, dozarea cu lizat de *Limulus Ameboecyte* (LAL), conținut în ADN.

„Animalele în dezvoltarea industriei de medicamente” cuprinde un istoric al folosirii animalelor în cercetarea științifică, extrapolarea de la animal la om, modele în descoperirea medicamentelor, animale pentru testarea securității medicamentelor, toxicologie acută și cronică.

„Validarea operațiilor de prelucrare aseptică” cuprinde controlul contaminării, filtre HEPA, haine de protecție, pregătirea personalului, sisteme de sterilizare, testarea calității aerului, evaluarea teoretică a operațiilor de prelucrare aseptică.

Capitolele următoare cuprind precizări privind autoclavele și autoclavarea, antioxidare și antioxidanți, adezive, polimeri bioabsorbabili.

Volumul I al lucrării se încheie cu capitolul „Biodisponibilitatea medicamentelor și bioechivalența”, care prezintă factori ce influențează biodisponibilitatea, determinarea experimentală a biodisponibilității, studii de excreție urinară etc.

Apreciem că „Enciclopedia de Tehnică Farmaceutică” volumul I este o lucrare foarte valoroasă, redactată la un înalt nivel științific, cuprinzînd cele mai noi noțiuni și aparate din variatele domenii ale cercetării medicamentelor.

Lucrarea este foarte utilă pentru cercetătorii Institutului nostru ca și pentru cadrele didactice și din cercetare care au preocupări în domeniul medicamentului.

Prof. dr. Corneliu Baloescu

Cercetări fitofarmaceutice. Nota III. Cercetări farmacodinamice experimentale asupra speciei *Senecio barbarifolis* L.

Aurelia Cristea, Liliana Drăghici, Viorica Istudor

Laboratorul de Farmacodinamie, Facultatea de Stomatologie
și Farmacie, I.M.F. București

REZUMAT S-a cercetat și evidențiat la specia *Senecio barbarifolis* L. acțiunile hemostatică, antiinflamatoare.

Plante medicinale
Farmacodinamie

Specia *Senecio barbarifolis* L. (Cruciuliță), familia *Cruciferae* nu a fost studiată chimic. Alte specii ale genului *Senecio* (*S. vulgaris*, *S. jacobea*, *S. doria*, *S. platiphyllus*) conțin alcaloizi pirrolizidinici, ca de exemplu senecionina (2, 3).

Aceste specii de *Senecio*, studiate chimic, sînt indicate în sindroame hemoragice (metroragii, hemoroizi), precum și în diverse inflamații (1, 3, 5, 6, 7).

În Germania se prepară dintr-o specie a genului *Senecio*, medicamentul SENECONIN^a, cu efect hemostatic-antihemoragic, indicat în tratamentul sîngerărilor arterio-capilare și în profilaxia sau terapia accidentelor hemoragice produse în supradozările cu anticoagulante cumarinice (Rote Liste, 1983) (9).

Specia *Senecio barbarifolis* L. (Cruciuliță), nestudiată încă din punct de vedere chimic, este utilizată și ea de medicina populară în metroragii rebele (informația culeasă din județul Prahova).

Ne-am propus să cercetăm la specia *Senecio barbarifolis* L., acțiunile hemostatică, antiinflamatoare și antispastică.

PARTEA EXPERIMENTALĂ (4, 8)

Pentru experimente am utilizat infuzie de *Senecio barbarifolis* L. 60%, preparată conform Farmacopeei Române IX.

1. Acțiunea hemostatică

Am studiat acțiunea asupra timpilor : vascular, de coagulare și de sîngerare.

Farmacia, vol. XXXVII, nr. 4, anul 1989

1.1. Acțiunea asupra vaselor

Am utilizat metoda circulației mezenterice *in situ* la broască.

S-a urmărit și măsurat timp de 5 minute, la un microscop cu micrometru ocular, acțiunea topică asupra diametrului vascular.

Rezultate

Infuzia 6% de *Senecio barbarifolis* L. a prezentat topic o acțiune vasodilatatoare de 37,03%, în timp ce papaverina în soluție 4% luată ca referință a avut o acțiune vasodilatatoare de numai 25%.

Efectul asupra vaselor contractate topic cu efedrină sol. 5%, a fost pentru infuzia de *Senecio* 52,77% iar pentru papaverină 45,45%.

1.2. Acțiunea asupra timpului de coagulare

S-a utilizat metoda *in vitro* pe lamă, cu sînge recoltat prin secționarea vîrfului codiței de șoarece. S-a cronometrat timpul necesar pentru formarea rețelei de fibrină. Observarea s-a făcut la microscop.

Rezultate

Timpul mediu de coagulare, la determinările martor cu apă distilată, a fost de 428,8 secunde.

Infuzia 6% de *Senecio barbarifolis* L., în contact direct pe lamă cu sîngele, a redus timpul de coagulare la 285,1 secunde.

Acțiunea anticoagulantă a fost deci de 33,5%.

Venostatul, în diluție 1:10, luat ca referință, a prezentat acțiune anticoagulantă superioară și anume 53,40%.

1.3. Acțiunea asupra timpului de sîngerare

S-a cronometrat timpul de sîngerare a codiței de șoarece secționată la vîrf și menținută în vas cu apă la 37°C. Determinările s-au făcut inițial și după 30 de minute de la administrarea *per os* a infuziei.

Rezultate

Infuzia 6% de *Senecio barbarifolis* L., administrată *per os* 0,2 ml/20 g/corp, a redus timpul de sîngerare inițial cu 9,78%.

La lotul martor tratat cu apă, timpul de sîngerare a crescut după 30 de minute cu 30,67%. Luîndu-se în considerație această modificare, reiese pentru infuzia de *Senecio barbarifolis* o acțiune hemostatică de 40,45%.

2. Acțiunea antiinflamatoare

S-a utilizat metoda edemului labei de șobolan, produs prin dextran administrat i.p. 300 mg/kilocorp, din soluția 6%.

Infuzia a fost administrată *per os*, cu 15 minute înainte de dextran.

S-au efectuat măsurători pletismometrice inițial și după agentul inflamator pînă la 2 ore.

Rezultate

La lotul tratat *per os* cu infuzie 6% de *Senecio barbarifolis* L. 2 ml/200 g/corp, edemul maxim, măsurat la 90 de minute, a fost de numai 12,99%, față de edemul înregistrat la lotul martor de 52,56%.

La lotul de referință, tratat cu Prednison 1 mg/kilocorp, edemul maxim a fost de 27,2%.

Deci acțiunea antiinflamatoare a infuziei de *Senecio barbarifolius* L. a fost de 75,28%, superioară acțiunii de 48,25% manifestată de Prednison.

Au mai fost testate 6 extracte : trei apoase sic, obținute respectiv din frunze, flori și tulpini : trei metanolice spis, obținute din aceleași părți ale plantei.

În comparație cu infuzia, numai extractele din tulpini au prezentat acțiunea superioară. Astfel, în cazul extractului apos sic din tulpini, edemul a fost de 8,26% și acțiunea antiinflamatoare 84,09%, iar în cazul extractului metanolic spis, edemul de 3,7%, iar acțiunea de 92,96%.

3. Acțiunea antispastică

S-a utilizat metoda clasică a duodenului izolat de șobolan în baie de organ, cu soluție Tyrode. Contracturantul a fost clorura de bariu 200 μg/ml baie.

Rezultate

Infuzia 6% de *Senecio barbarifolius* L. 0,2 ml/ml baie, nu a influențat spasmul produs prin Ba²⁺.

CONCLUZII

Rezultatele acestor cercetări farmacodinamice experimentale semnalează pentru specia *Senecio barbarifolius* L., următoarele acțiuni farmacodinamice :

— acțiune hemostatică prin reducerea timpului de coagulare (cu 33,5%) și a timpului de sîngerare (cu 40,45%); timpul vascular nu este redus, dimpotrivă prin acțiunea vasodilatatoare este crescut ;

— acțiunea antiinflamatoare superioară (75,28%) față de Prednison (48,25%); acțiunea extractului apos sic din tulpini este de 84,09% ; iar a celui metanolic spis 92,96%.

BIBLIOGRAFIE

1. BÉZANGER-BEAUQUESNE L. — Les plantes dans la thérapeutique moderne, p. 440, Maloine S. A., Paris, 1975.
2. CORDELL A. GEOFFREY — Introduction to alkaloids, A. Willey Interscience publication, p. 128, New York, 1981.
3. CRĂCIUN F., BOJOR O., ALEXAN M. — Farmacia naturii, vol. II, p. 230, Edit. Ceres, București, 1977.
4. DOBRESU D. și colab. — Farmacodinamie, lucrări practice, Litografia I.M.F. București, 1977.
5. MADAUS G. — Lehrbuch der biologischen Heilmittel, Leipzig, 1938, vol. III, p. 1 284, 1 535, 2 524.
6. * * * — Reader's Digest S.A., Selection — Secrets et vertus des plantes médicinales, p. 279, Paris, 1977.
7. SCHAUENBERG P., PARIS F. — Guide des Plantes médicinales, p. 48, Delachaux et Niestlé S.A., Paris, 1973.
8. TURNER R. A. — Screening methods in pharmacology, Academic Press, New York, 1965.
9. * * * — Rote Liste, Frankfurt/Main, 1983.

Articol intrat în redacție la 14.XII.1988.

Indicele de clasificare : 615.32 *Senecio*—033.2

Aurelia Cristea, Liliana Drăghici, Viorica Istudor — PHYTOPHARMACODYNAMIC STUDIES. NOTE III. EXPERIMENTAL PHARMACODYNAMIC STUDIES ON *Senecio barbarifolis* L. SPECIES

Hemostatic and anti-inflammatory effects were evidenced and tested in *Senecio barbarifolis* L. species.

РЕЗЮМЕ

Аурелия Кристя, Лилиана Дрэгич, Виорика Истудор — ФИТОФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СЛЕДОВАНИЯ. ЗАМЕТКА III — ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОРОДЫ *Сенечео барбарифолис* Л.

Исследованы и выявились породы *Сенечео барбарифолис* Л. гемостатическое действие, противоопухоляющее.

CONCLUSION

Rezultatele acestor cercetări farmacodinamice experimentale sunt prezente pentru speciile *Senecio barbarifolis* L. următoarele acțiuni farmacodinamice:

— acțiune hemostatică prin reducerea timpului de coagulare (cu 33,5%) și a timpului de sîngerare (cu 40,45%); timpului vascular nu este redus; timpului prin acțiune vasodilatatoare este crescut;

— acțiune antiinflamatoare superioară (73,26%) față de Prednisolona (48,25%); acțiunea extractului sporește din timpului este de 84,00%;

BIBLIOGRAPHIE

1. BENJAMIN-BEAUCOURNE E. — Les plantes dans la thérapeutique moderne, p. 440, Masson S. A. Paris 1975.
2. GONDEL A. GEOTREY — Introduction to alkaloids, A. Wiley Interscience publication, p. 128, New York 1981.
3. GRACIUN T. BOJOR O. ALEXAN M. — Farmacia naturii, vol. II, p. 390, Edit. Ceres, Bucuresti 1977.
4. DOBRESCU D. si colab. — Farmacodinamica, lucrări practice, Editura I.M.F. Bucuresti 1977.
5. MADARS G. — Lehrbuch der biologischen Heilpflanzen, Leipzig 1928, vol. III, p. 124, 125, 128.
6. * * * — Roussel's Digest S.A. Selection — Secret et vertus des plantes médicinales, p. 272, Paris 1977.
7. SCHLAEGER P. PARIS T. — Guide des plantes médicinales, p. 40, Delachaux et Niestlé S.A. Paris 1977.
8. TURNER R. A. — Screening methods in pharmacology, Academic Press, New York 1985.
9. * * * — Rote Liste, Frankfurt/Main, 1983.

Noi aril-tioaril-tioacetamide

Ioana Șaramet, Elena Bădău

Facultatea de Stomatologie și Farmacie — București

REZUMAT

În scopul testării din punct de vedere al activității anestezice și antifibrilante, au fost sintetizate noi aril-tioaril-tioacetamide prin reacția amidelor corespunzătoare cu pentasulfura de fosfor.

S-au studiat condițiile optime de reacție, puritatea noilor compuși fiind verificată prin cromatografie în strat subțire.

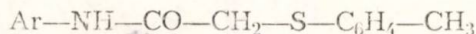
Noile tioamide sintetizate au fost caracterizate prin analiză elementară cantitativă și analiză spectrală în UV și IR.

Tioamide

Anestezice locale

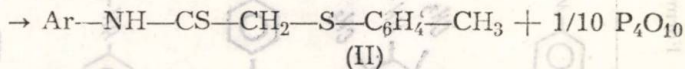
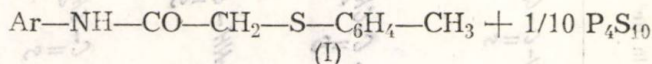
Cercetări anterioare (1, 2) au evidențiat acțiunea anestezică locală și antifibrilantă a unor aminoacetarilide și fenoxiacetarilide.

Considerînd că înlocuirea grupei eter cu o grupă tioeter poate modifica acțiunea farmacodinamică, au fost sintetizați amidotioeteri, de formulă generală (I),



prin condensarea dintre cloracetilarilide și p-metiltiofenoxidul de sodiu, în mediu de etanol-benzen (3).

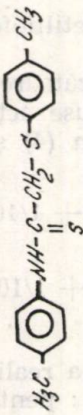
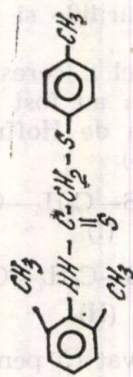
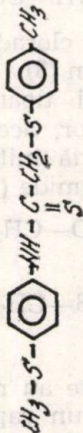
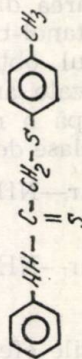
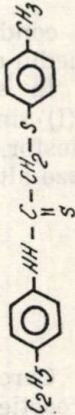
În scopul obținerii tioamidelor corespunzătoare ariltioacetarilidelor (I) sintetizate anterior, acestea au fost supuse acțiunii pentasulfurii de fosfor, după o metodă inițiată de Hoffmann (4) și aplicată larg în sinteza altor clase de tioamide (5, 6).



Cercetările efectuate au relevat că pentru a realiza condiții optime de reacție este necesar un raport molar amidă : pentasulfură de fosfor de 1 : 0,11, iar ca mediu de reacție cel mai indicat este dioxanul anhidru.

În cazul prezenței în poziția para a nucleului aromatic purtător al funcției tioamidice a unei grupări metoxi, existînd posibilitatea transformării funcției eterice în funcție tioeterică, ipoteză confirmată de

Nol aril-tioariltoacetamide

Nr. crt.	Formula de structură	Formulă moleculară M	C % calc. găsit	H % calc. găsit	T.A. °C	Rdt. %
1.		$C_{16}H_{17}NS_2$ 287,436 g	$\frac{66,85}{}$	$\frac{5,96}{}$	73	77,60
2.		$C_{17}H_{19}Ns$ 301,462 g	$\frac{67,72}{67,50}$	$\frac{6,35}{6,10}$	—	60,50
3.		$C_{16}H_{17}NS_2$ 319,502 g	$\frac{60,14}{60,10}$	$\frac{5,36}{5,25}$	—	65,5
4.		$C_{15}H_{15}NS_2$ 273,41 g	$\frac{65,89}{65,45}$	$\frac{5,64}{5,45}$	—	70,0
5.		$C_{18}H_{19}NS_2$ 301,436	$\frac{67,72}{67,05}$	$\frac{6,35}{5,95}$	77-78	67,3

rezultatele experimentale, s-a lucrat cu un raport molar amidă : penta-sulfură de fosfor de 1 : 0,22.

Au fost obținute astfel noi aril-tioaril-acetamide de formulă generală (II), compuși care în majoritate, la temperatura camerei, au consistență moale, culoare brună și miros respingător.

Puritatea compușilor sintetizați s-a dovedit prin cromatografie în strat subțire.

Temperaturile de topire, randamentele de reacție și rezultatele analizei elementare sînt înscrise în tabelul I.

Structura moleculară a noilor compuși, dedusă din ecuațiile chimice de sinteză, a fost dovedită și prin analiză spectrală în IR și UV.

SPECTRE ELECTRONICE

Noile tioacetamide (II), avînd nuclee benzenice, absorb în ultra-violetul de cuarț, prezentînd benzi de tip E_2 datorate tranzițiilor de tip $\pi-\pi^*$ din nucleul benzenic în domeniul 205—210 nm, și o bandă de tip K datorată tranzițiilor de tip $\pi-\pi^*$, produse de conjugarea electronilor π ai nucleului aromatic cu electronii din grupa cromoforă tioamidă de la 250 nm (fig. 1).

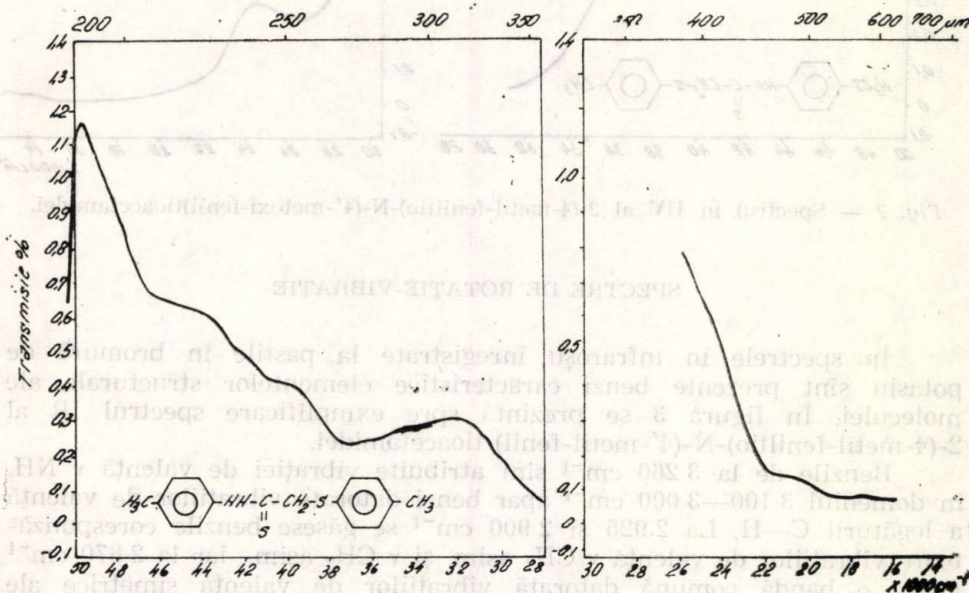


Fig. 1 — Spectrul în UV al 2-(4-metil-feniltio)-N-(4'-metil-fenil)tioacetamidei.

În spectrele în UV mai sînt prezente benzi situate în domeniul 300—310 nm, care pot fi atribuite conform datelor din literatură (7) unei forme perturbate a cromoforului de 8 electroni numită convențional $\pi_{(s)}^{8,8}$, constituit dintr-o pereche de electroni neparticipanți ai sulfului aflați în conjugare cu învelișul benzenic, suprapuse peste benzile datorate tranzițiilor de tip $\pi-\pi^*$, aparținînd cromoforului C=S.

De remarcat este faptul că, în cazul prezenței a încă unei grupări tioeterice (fig. 2), nou create prin reacția cu pentasulfura de fosfor în compusul 3, această bandă se deplasează spre 400 nm, suprapunându-se cu benzile slabe sub formă de umăr situate în ceilalți compuși la aproximativ 450 nm (fig. 1) și atribuite tranzițiilor de tip $n-\pi^*$, din cromoforul C=S tioamidic.

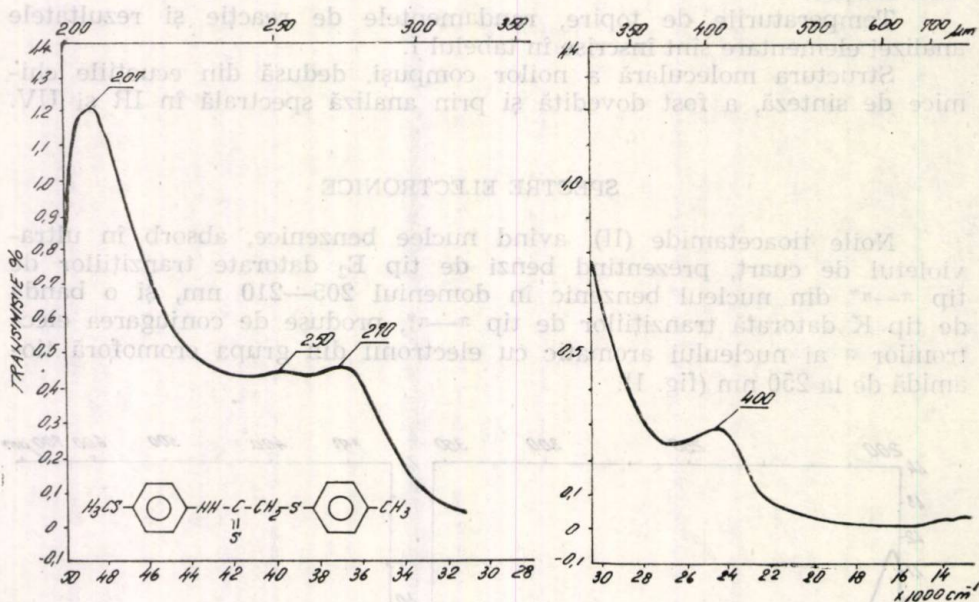


Fig. 2 — Spectrul în UV al 2-(4-metil-feniltio)-N-(4'-metoxi-fenil)tioacetamidei.

SPECTRE DE ROTATIE-VIBRAȚIE

În spectrele în infraroșu înregistrate la pastile în bromură de potasiu sînt prezente benzi caracteristice elementelor structurale ale moleculei. În figura 3 se prezintă spre exemplificare spectrul IR al 2-(4-metil-feniltio)-N-(4'-metil-fenil) tioacetamidei.

Benzile de la $3\,260\text{ cm}^{-1}$ sînt atribuite vibrației de valență $\nu\text{ NH}$, în domeniul $3\,100\text{--}3\,000\text{ cm}^{-1}$ apar benzi datorate vibrațiilor de valență a legăturii C—H. La $2\,925$ și $2\,900\text{ cm}^{-1}$ se găsesc benzile corespunzătoare vibrațiilor de valență $\nu\text{ CH}_3$ asim. și $\nu\text{ CH}_2$ asim., iar la $2\,870\text{ cm}^{-1}$ apare o bandă comună datorată vibrațiilor de valență simetrice ale acelorasi grupări.

Dovada cea mai sigură a transformării grupei amidă în grupă tioamidă este absența benzii de la $1\,650\text{ cm}^{-1}$ produsă de vibrația de valență $\nu_{\text{C=O}}$, bandă care este prezentă în spectrul amidei corespunzătoare (3).

În spectru mai sînt prezente benzi caracteristice vibrațiilor de valență $\nu_{\text{C}\cdots\text{C}'}$, la $1\,600\text{--}1\,540$ și $1\,500\text{ cm}^{-1}$. Banda de la $1\,100\text{ cm}^{-1}$ intensă este datorată vibrației $\nu_{\text{C-N}}$.

Benzile de la $825\text{--}800\text{ cm}^{-1}$ sînt atribuite nucleelor aromatice p-disubstituite.

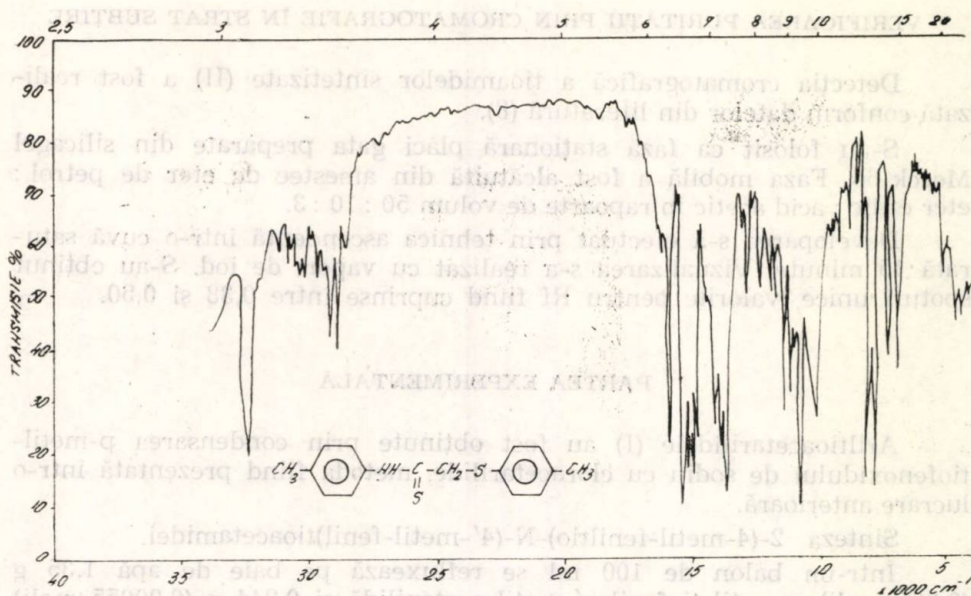


Fig. 3 — Spectrul în IR al 2-(4-metil-feniltio)-N-(4'-metil-fenil)tioacetamidei.

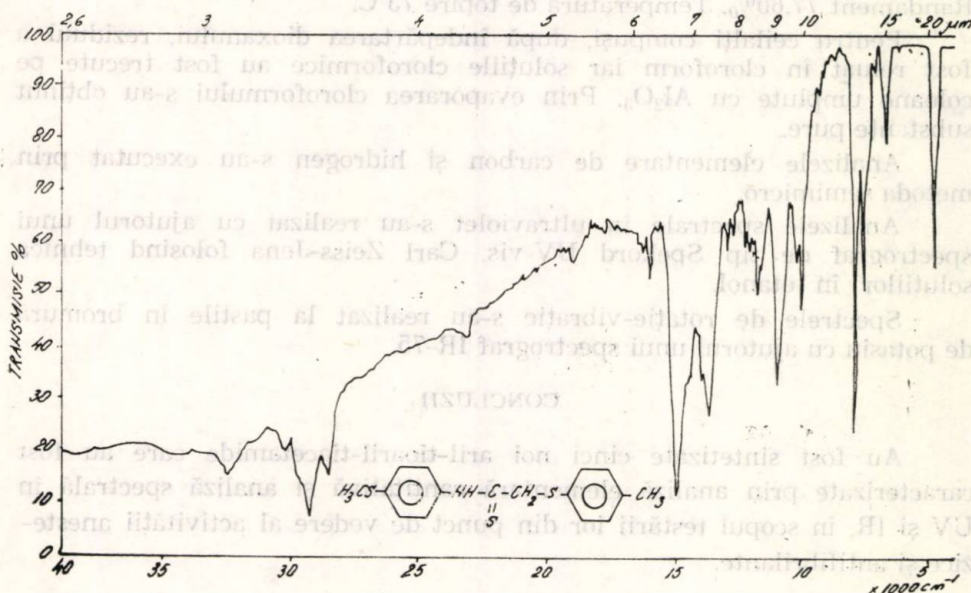


Fig. 4 — Spectrul în IR al 2-(4-metil-feniltio)-N-(4'-metoxi-fenil)tioacetamidei.

Deosebit de interesant este spectrul 2-(4-metil-feniltio)-N-(4'-metoxi-fenil)tioacetamidei (fig. 4) care confirmă transformarea grupei CH_3O în grupa CH_3S , prin absența din spectru a benzii de la 1250 cm^{-1} atribuită vibrației de valență $\nu_{\text{C-O}}$.

Detecția cromatografică a tioamidelor sintetizate (II) a fost realizată conform datelor din literatură (8).

S-au folosit ca fază staționară plăci gata preparate din silicagel Merck-60. Faza mobilă a fost alcătuită din amestec de eter de petrol : eter etilic : acid acetic în rapoarte de volum 50 : 10 : 3.

Developarea s-a efectuat prin tehnica ascendentă într-o cuvă saturată 15 minute. Vizualizarea s-a realizat cu vapori de iod. S-au obținut spoturi unice, valorile pentru R_f fiind cuprinse între 0,38 și 0,50.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Ariltioacetarilidele (I) au fost obținute prin condensarea p-metil-tiofenoxidului de sodiu cu cloracetarilide, metoda fiind prezentată într-o lucrare anterioară.

Sinteza 2-(4-metil-feniltio)-N-(4'-metil-fenil)tioacetamidei.

Într-un balon de 100 ml se refluxează pe baie de apă 1,35 g (0,005 moli) p-metil-tiofenil-p'-metil-acetanilidă și 0,244 g (0,00055 moli) pentasulfură de fosfor timp de 8 ore. Amestecul de reacție este filtrat fierbinte, iar după răcire este turnat în 50 ml apă. Produsul solid se filtrează, se recrystalizează din alcool etilic ; se obțin 1,11 g substanță. Răndament 77,60%. Temperatură de topire 73°C.

Pentru ceilalți compuși, după îndepărtarea dioxanului, reziduul a fost reluat în cloroform iar soluțiile cloroformice au fost trecute pe coloane umplute cu Al_2O_3 . Prin evaporarea cloroformului s-au obținut substanțe pure.

Analizele elementare de carbon și hidrogen s-au executat prin metoda semimicro.

Analizele spectrale în ultraviolet s-au realizat cu ajutorul unui spectrograf de tip Spekord UV-vis. Carl Zeiss-Jena folosind tehnica soluțiilor în etanol.

Spectrele de rotație-vibrație s-au realizat la pastile în bromură de potasiu cu ajutorul unui spectrograf IR-75.

CONCLUZII

Au fost sintetizate cinci noi aril-tioaril-tiacetamide care au fost caracterizate prin analiză elementară cantitativă și analiză spectrală în UV și IR, în scopul testării lor din punct de vedere al activității anestezice și antifibrilante.

BIBLIOGRAFIE

1. IOVU M., MURGU L., BURĂ C. și colab. — Rev. Chim. (Buc.), 1982, 33, 7, 60.
2. IOVU M., ISPAS F. — Brevet R.S.R. — 78.807, 1982.
3. BĂDĂU E., ȘARAMET I. — Farmacia (Buc.), sub tipar.
4. HOFFMANN A. W. — Ber. dtsh. chem. Ges., 1978, 11, 340.
5. ȘARAMET I., COCU F. — Revista de chimie (București), 1981, 32, 9, 855.

6. ȘARAMEȚ I., BĂDAU E. — Farmacia (Buc.), 1987, 35, 1, 31.
7. MANGINI A., PASERINI R. J. — J. Chem. Soc., 1956, 4954.
8. SIRBU C., MĂRUNȚOIU C. — Farmacia (Buc.), 1986, 35, 1, 51.

Indicele de clasificare : 615.717

SUMMARY

Ioana Șaramet, Elena Bădău — NEW ARYL-THIOARYL-THIOACETAMIDES

With a view to test the anesthetic and anti-fibrillation activities new aryl-thioaryl-thioacetamides were synthesized, by reacting the corresponding amides with phosphor pentasulphur. Optimal reaction conditions were studied, and the purity of the new compounds was verified by thin-layer chromatography. The newly synthesized thioamides were characterized by quantitative elementary analysis, and by IR, and UV spectral analysis.

РЕЗЮМЕ

Иоана Шарамет, Елена Бăдăу — НОВЫЕ АРИЛ-ТИОАРИЛ-ТИОАЦЕТАМИДЫ

В целях проверки из точки зрения анестезического и антифибрилирующего действия, синтезировались новые арил-тиоарилтиоацетамиды с помощью реакции амидов соответствующие с пентасульфидом фосфора.

Исследовались оптимальные условия реакции, чистота новых соединений проверялась хроматографией в тонком слое.

Новые синтезированные тиамины характеризовались количественным элементарным анализом и спектральным анализом в УФ и ИК.

RECENZIE

PROGRESSE IN CERCETAREA ȘI PRACTICA FARMACOLOGICĂ
(ADVANCES IN PHARMACOLOGICAL RESEARCH AND PRACTICE).
AL IV-LEA CONGRES AL SOCIETĂȚII FARMACOLOGICE UNGARE,
Budapesta, 1985

Knoll J., Kelemen K.,

Pergamon Press, Akadémiai Kiadó

Budapesta, 1986, vol. I

În această lucrare sînt cuprinse cercetările asupra protecției farmacologice a miocardului și asupra sistemului vascular, dat fiind frecvența tot mai mare a ischemiei cardiace și a infarctului de miocard. Primele studii abordează investigații ale modificărilor biochimice și electrofiziologice din cursul ischemiei experimentale cu relevarea acțiunii cardioprotectoare a unor medicamente prin influențarea transportului ionilor prin membrana celulelor mușchiului cardiac.

Alte cercetări urmăresc efectele produse de antiaritmice cum sînt: amiodarona, sotalol, metimazol, melperona, cibenzolina, aprindina, lidocaina, fenitoina, sau antagoniștii calciului (verapamil, nifedipin, diltiazem) asupra ischemiei miocardice acute sau asupra hipoxiei.

Grupul substanțelor care influențează mișcarea ionilor de calciu, prin membrana celulei miocardice a fost mereu în atenția cercetătorilor. Acestea au primit numeroase denumiri, ca de exemplu: blocante ale canalelor calciului, antagoniști ai canalelor calciului, inhibitori ai supraîncărcării cu calciu și au fost clasificate de Godfraind T., în expunerea sa la congres, în mai multe grupe.

Prima categorie o formează inhibitorii mișcării ionilor de calciu cu prima clasă a „antagoniștilor calciului” propriu-zis cum sînt :

- difenilpiperazine ca : cinarizina, flumarizina, lidoflazina ;
- verapamil și derivați (galopamil, tiapamil) ;
- dihidropiridine : nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin ;
- benzodiazepine : diltiazem, KB-944 ;
- cu structuri diferite : benciclan, bepridil, fendilin, perhexilin, prenilarmina, derivația de yohimbina, papaverina, amrinon.

Iar din a doua clasă fac parte inhibitoarele schimbului dintre ionii de sodiu și cei de calciu, cum sînt amiloridul și unii derivați. Toate aceste substanțe sînt active asupra membranei plasmatică, dar mai sînt medicamente care acționează în interiorul celulei fie asupra reticulului sarcoplasmatic (dantolena), fie asupra mitocondriei (roșu de ruteniu), fie sînt antagoniști ai calmodulinei ca unele fenotiazine (trifluoperazina sau clorpromazina), sau ca unii derivați de naftalen, unele anestezice locale (dibucaina), antagoniști ai dopaminei (pimozida sau haloperidolul) sau o substanță nouă de sinteză — calmidazolium (R 24571).

O a doua categorie de substanțe care afectează ionii de calciu o formează așa-numiții facilitatori care pot acționa la nivelul canalelor calciului din membrana plasmatică (dihidropiridinele mai sus-menționate și unii prođuși noi în curs de testare clinică), precum și ionoforii. La acestea, se mai adaugă cafeina care acționează asupra reticulului sarcoplasmatic (organită celulară).

O comunicare interesantă a fost făcută asupra unei noi substanțe, derivat de fenotiază (ethacizine) cu acțiuni antiaritmice și antiischemice. Este o combinație dintre ethmozină și dietilaminoetanol, cu efecte antianginos și antiaritmice mult mai intense decît al substanțelor de referință (chinidina, procainamida, ethmozin).

S-au mai prezentat rezultatele experimentale asupra unor noi derivați de izochinolină sau de triazolo-pirimidină sau de amino-propanol sau amino-butanol, privind efectul lor protector față de diferiți agenți determinanți de aritmii cardiace la șoarece, șobolan sau cîine.

A doua parte a volumului este consacrată lucrărilor privind protecția farmacologică a sistemului vascular. Se prezintă astfel parametrii chimici și biochimici ai unor noi medicamente hipotensive (captopril, enalapril, ramipril) și ai unor blocante ale canalelor lente ale calciului, rolul receptorilor andenozinei și inozinei în autoreglarea circulației coronariene, mecanisme centrale implicate în boala hipertensivă, între care și sistemul GABA-ergic, efectele clinice ale tratamentelor cu guanfacine și endralazine la bolnavi hipertensivi, acțiunea antagoniștilor calciului ca și a beta-blocantelor adrenergice în hipertensiunea esențială.

Medicamentele vasodilatatoare noi sînt prezentate într-o serie de lucrări experimentale și clinice. Astfel, a fost studiată o grupă de derivați de benzo-piridazină dintre care, cel mai activ a fost amezinium (regulton), derivați ai acidului fusaric, ai izochinililoxadiazinei.

Receptorii alfa- și beta-adrenergici ca și cei serotoninergici sînt cercetați pentru rolul pe care-l au în diferite teritorii vasculare și pentru posibilitățile de influențare a lor prin medicamente blocante selective.

Nosal și colaboratorii aduc date interesante asupra efectului unor beta-blocante adrenergice asupra agregării plachetare, corelîndu-le cu deplasarea ionilor de calciu de pe trombocitele de șobolan și determinarea stadiului de fluidizare a amestecurilor în studiu cu ajutorul rezonanței electronice de spin.

S-au mai determinat efectele forskolinei (un stimulator direct al adenilat-ciclazei), trequinsinei (un inhibitor al fosfodiesterazei) și izoproterenolului (un beta-adrenomimetic) asupra contracției noradrenalinice produs pe aortă izolată de iepure. În afară de acțiunea lor de scădere a răspunsului contractil în paralel s-au produs și creșteri semnificative ale concentrațiilor de AMP-ciclic și GMP-ciclic.

Aurelia Cristea

SUMARUL REVISTEI FARMACIA PE ANUL 1989

	Pag.
Lucrări originale. Cercetări experimentale	
GH. MORAIT, V. TURCULEȚ, CRINA POPA, LAURENȚIA PETRONIU — Contribuții la determinarea fenilbutazonei din produsul Fehinizon drajeuri (nr. 1)	1
LUCIA MURGU, D. DOBRESCU, V. STOICESCU, ST. CILIANU, RALUCA BOGZA — Studiu farmacologic experimental al unor structuri noi, derivați de oxi-bis-benzen și fenoxi-acetic. Acțiunea analgetică, anti-piretică, antiinflamatoare (Nota 3) (nr. 1)	9
V. BOTA, ALEXANDRINA OȘAN, I. MĂTHE, GH. SIMU, IULIA KOVÁCS — Rezultatele obținute în tratamentul anemiei datorate plumbului (nr. 1)	15
ECATERINA ANDRONESCU, E. BORDAȘ, ALEXANDRINA SÎNCRĂIAN, P. PETCU — Efectul antiinflamator al produsului „Regopar“ (nr. 1)	25
E. BORDAȘ, P. PETCU, ECATERINA ANDRONESCU, A. ZEIC — Acțiunea medicamentului „Tonobil“ în ciroza experimentală, asociată cu „Regopar“ (nr. 1)	29
E. BORDAȘ, P. PETCU, ECATERINA ANDRONESCU, A. ZEIC — Date preliminare privind efectul medicamentului „Tonobil“ în hepatita cronică agresivă cirogenă la șobolani albi (nr. 1)	33
MARIA NEGOI, IOANA ȘARAMET, S. NEGOE, D. NEGOIU — Combinații complexe ale unor metode divalente cu tiobenzamide N-substituite (nr. 1)	39
IRINA PREDESCU, ST. MOISESCU, MARINELA CENUȘE — Adaptarea unei reacții de culoare la determinarea cantitativă a tosilatului de buformin (nr. 1)	45
PETRA BAN, PARASCHIVA BĂRZĂ, TEODORA STANCIU, VOICHIȚA RANCU, VALERICA BALEA, IZABELA BOTEA, VIOLETA AVRAM, ELENA MIHALE, GEORGETA CIUCĂ — Contribuții la studiul cedării <i>in vitro</i> a rifampicinei din forme farmaceutice semisolide. Nota I. Cedarea din unguente (nr. 1)	53
PETRA BAN, PARASCHIVA BĂRZĂ, TEODORA STANCIU, ELENA PANĂ, ADRIANA RUSU — Contribuții la studiul cedării <i>in vitro</i> a Rifampicinei din forme farmaceutice semisolide. Nota II. Cedarea din supozitoare (nr. 1)	61
MATILDA ROSETTI COLTOIU, NICULINA MITREA, I. FERARU, AURELIA PĂPUREANU — Cercetări privind influența anumitor substanțe medicamentoase asupra biochimismului cerebral (nr. 2)	65
PETRA BAN, PARASCHIVA BĂRZĂ, TEODORA STANCIU — Contribuții la studiul cedării <i>in vitro</i> a rifampicinei din unguente cu baze hidrofili (Nota III) (nr. 2)	75
M. TĂMAȘ, ALEXANDRINA SÎNCRĂIAN, DANIELA RUSU — Compuși O-dihidroxi-fenolici în <i>Chrysanthemum balsamita</i> L. var. <i>Tanacetoides</i> (nr. 2)	83
MADELENA PALADE, ELENA BĂDĂU, ADRIANA HIRȚAN — Carotenoide din <i>Equisetum maximum</i> Lam (nr. 2)	87
ELISABETA RĂCZ-KOTILLA, TÜNDE FABIÁN, G. RÁCZ — Efectul antagonist al extractelor de <i>Penstemon azureus</i> și <i>P. barbatus</i> (Scrophulariaceae) asupra hipermotilității provocate de metilfenidat (nr. 2)	93
ENGLETINA PELEGRINO, ANGELA HARLES — Metoda de determinare cantitativă a rutozidului din produsul vegetal „ <i>Sophorae flos</i> “ (nr. 2)	97
DENISA MIHELE, ELENA CRISTEA, ST. TĂMĂȘDAN — Testarea granulomului experimental prin RMN în impulsuri (nr. 2)	101
VIORICA HODIȘAN, ALEXANDRINA SÎNCRĂIAN — Saponinele triterpenice din <i>Stellaria media</i> (L.) Cyr (nr. 2)	105
C. MĂRUTOIU, C. SÂRBU, ALEXANDRINA CENAN, T. BORTOȘ, MARIANA SCHENKER — Separarea și identificarea unor derivați N-metilați ai xantinei prin cromatografia pe strat subțire (nr. 2)	111

	Pag.
AURELIA CRISTEA, LILIANA DRĂGHICI — Cercetări fitofarmacodinamice. Nota I. Cercetări farmacodinamice experimentale asupra speciei <i>Ocimum basilicum</i> L. (nr. 2)	117
LUCRETIA ISTRĂTESCU GUȚI — Conținutul de acid ascorbic la plantele din trunchiul <i>Centrospermatophyta</i> și din trunchiul <i>Teichiospermatophyta</i> (nr. 2)	123
S. E. LEUCUȚA — Studiul vitezei de dizolvare <i>in vitro</i> a nifedipinei din forme farmaceutice industriale și experimentale de uz intern (nr. 3)	129
E. BORDAȘ, ECATERINA ANDRONESCU, P. PETCU, A. ZEIC — Acțiunea Regoparului administrat sub formă de comprimate în hepatita agresivă crogenă experimentală (nr. 3)	139
G. L. RADU, ALEXANDRA NEAGU, MARIA CALOIANU, GEORGETA CĂLIN — Studiul analitic al colagenilor de uz farmaceutic (nr. 3)	145
LUCIA MURGU, D. DOBRESCU, V. STOICESCU, C. ONISCU, LIANA MARIN — Cercetări farmacodinamice ale unor substanțe nou sintetizate din seria derivaților de acid fenoxiacetic (Nota II) (nr. 3)	151
ANIȘOARA HRIȘCU, URSACHE STĂNESCU, A. IONESCU, ECATERINA GECZI-MALON — Cercetarea experimentală a activității psihotrope a unei fracțiuni extractive obținute din <i>Hyperici herba</i> (nr. 3)	157
I. BAN, S. E. LEUCUȚA, C. POLINICENCU — Formularea unor comprimate de mestecat cu acid acetilsalicilic și acid ascorbic (nr. 3)	167
S. E. LEUCUȚA, LUMINIȚA VLAD-SIMITI, A. MOCAN, S. BUGNARIU, E. FĂGĂRĂȘAN — Biodisponibilitatea nifedipinei administrate sub formă de supozitoare	175
ELENA BĂDĂU, IOANA ȘARAMET — Noi aril tioacetarilide (nr. 3)	183
AURELIA CRISTEA, LILIANA DRĂGHICI — Cercetări etiofarmacodinamice. Nota II. Cercetări farmacodinamice experimentale asupra speciei <i>Polygonum aviculare</i> L. (nr. 3)	189
D. O'LEANU, GH. ZUCHI, MARIA-AGNES DIMITRIU — Sinteza unor azometine: para-dimetilaminobenziliden-2-amino-3-R-mercapto-1,3,4-tiadizoli. Nota I. (nr. 4)	193
S. E. LEUCUȚA, LUMINIȚA VIDA-SIMITI, MIRELA GHERMAN CĂPRIOARĂ, E. FĂGĂRĂȘAN, A. MOCAN, STELUȚA BUGNARIU, M. MANASIA, N. OLINIC, R. VLAICU — Farmacocinetica și biodisponibilitatea nifedipinei după administrarea unor doze unice intravenoase și oral la subiecți umani (nr. 4)	199
S. E. LEUCUȚA, LUMINIȚA VIDA — SIMITI, E. FĂGĂRĂȘAN, A. MOCAN, S. BUGNARIU, N. OLINIC, R. VLAICU — Influența formulării asupra biodisponibilității nifedipinei administrată pe cale sublinguală (nr. 4)	207
ADRIANA POPOVICI, GABRIELA SUCIU, B. TÖKES, I. PAPP — Studiul interacțiunii între pectina, substanțe auxiliare și unele substanțe active (nr. 4)	217
ADRIANA POPOVICI, I. PAPP, MANUELA COSMA, LIANA MERA — Studiul posibilităților de realizare a unor noi medicamente pe bază de săruri de magneziu (nr. 4)	223
ELISABETA RĂCZ-KOTILLA, G. RĂCZ, MARIA T. DOGARU — Efectul salidiuretic al frunzelor și inflorescențelor de <i>Echinacea purpurea</i> (L.). Moench (nr. 4)	231
E. BORDAȘ, ECATERINA ANDRONESCU — Acțiunea medicamentului „Regopar” în ulcer gastric experimental pe șobolani albi (nr. 4)	237
AURELIA CRISTEA, LILIANA DRĂGHICI, VIORICA ISTUDOR — Cercetări fitofarmacaceutice. Nota III. Cercetări farmacodinamice experimentale asupra speciei <i>Senecio barbarifolius</i> L. (nr. 4)	243
IOANA ȘARAMET, ELENA BĂDĂU — Noi aril-tioaril-tioacetiamide (nr. 4)	247

Sumarul revistei pe anul 1989

Recenzii

Referate



СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования.

Д. Оцеляну, Г. Зуки, Мария-Агнес Димитриу — Синтез некоторых азометинил пара-диметиламинобензальден-2-амино-5-Р-меркапто- I, 3,4-тиадизоли. Заметка I	193
С. Е. Леукуца, Луминица Вида-Симити, Мирела Герман Кэприорэ, Е. Фэгэрэшан, А. Мокан, Стелуца Бугнариу, М. Манасия, Н. Олиник, Р. Влаику — Фармакокинетика и бионаличность инфедипины после внутривенного и устного администрирования некоторых единичных доз гуманным членам	199
С. Е. Леукуца, Луминица Вида-Симити, Е. Фэгэрэшан, А. Мокан, С. Бугнариу, Н. Олиник, Р. Влаику — Влияние формулировки на бионаличность инфедипины подязычно администрирована	207
Адриана Поповичи, Габриела Сучю, Б. Токес, И. Папп — Исследование взаимодействия между лектиной, вторичных веществ и некоторые активные вещества	217
Адриана Попович, И. Папп, Мануела Росма, Лиана Мера — Исследование возможностей осуществления некоторых новых лекарств на основе солей магnezия	223
Елисабета Рац-Котилла, Г. Рац, Мария Т. Догару — Салимочегонный эффект листов и соцветиев Екиначей пурпуреа (Л.) Моеих	231
Е. Бордаш, Екатерина Андронеску — Действие лекарства „Регопар“ экспериментально на белых крыс при язве желудка	237
Аурелия Кристиа, Лиана Дрэгичь, Виорика Истудор — Фитофармацевтические исследования. Заметка III. Фармакодинамические экспериментальные исследования на вида Сенечию барбарифолис Л.	243
Иоана Шарамет, Елена Бэдэу — Новые арил-тиоарил-тиоацетониды	247

Содержание журнала на 1989 г.

Рецензии

Рефераты

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

D. Oteleanu, Gh. Zuchi, Maria-Agnes Dimitriu — <i>Sinteza unor azometine: pata-dimetilaminobenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tialdiazoli. Nota I</i>	193
S. E. Leucuța, Luminița Vida-Simiti, Mirela Gherman Căprioară, E. Făgărășan, A. Mocan, Steluța Bugnariu, M. Manasia, N. Olinic, R. Vlaicu — <i>Farmacocinetica și biodisponibilitatea nifedipinei după administrarea unor doze unice intravenoase și oral la subiecți umani</i>	199
S. E. Leucuța, Luminița Vida-Simiti, E. Făgărășan, A. Mocan, S. Bugnariu, N. Olinic, R. Vlaicu — <i>Influența formulării asupra biodisponibilității nifedipinei administrată pe cale sublinguală</i>	207
Adriana Popovici, Gabriela Suci, B. Tökes, I. Papp — <i>Studiul interacțiunii între pectină, substanțe auxiliare și unele substanțe active</i>	217
Adriana Popovici, I. Papp, Manuela Cosma, Liana Mera — <i>Studiul posibilităților de realizare a unor noi medicamente pe bază de săruri de magneziu</i>	223
Elisabeta Răcz-Kotilla, G. Răcz, Maria T. Dogaru — <i>Efectul salidiuretic al frunzelor și inflorescențelor de Echinacea purpurea (L.) Moench</i>	231
E. Bordas, Ecaterina Androneșcu — <i>Acțiunea medicamentului „Regopar” în ulcer gastric experimental pe șobolani albi</i>	237
Aurelia Cristea, Lilliana Drăghici, Viorela Istudor — <i>Cercetări fitofarmacutice. Notă III. Cercetări farmacodinamice experimentale asupra speciei Senecio barbarifolius L.</i>	243
Ioana Șaramet, Elena Bădău — <i>Noi aril-itoaril-tioacetamide</i>	247

Sumarul revistei Farmacia pe anul 1989

Recenzii

Referate

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA — Sectorul Export-Import presă P. O. Box 12-201 Telex 10376, București, Calea Grivitei nr. 64-66”.

EDITURA MEDICALĂ



Universul c. 1469

Lei 10